

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Институт физиологически активных веществ Российской академии наук**

На правах рукописи

Рагулин Валерий Владимирович

**Двойная реакция Арбузова
и развитие методологии синтеза фосфоизостеров аминокислот и пептидов**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Черноголовка 2014

Содержание

	ВВЕДЕНИЕ	6
1	ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1	Методы синтеза фосфиновых кислых псевдо-пептидов	11
1.2	Методы синтеза фосфиновых аминокарбоновых кислот	28
1.3	Методы синтеза фосфиновых кислот	50
1.4	Амидоалкилирование соединений трехвалентного фосфора	75
2	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	80
2.1	Метод синтеза фосфиновых кислот	80
2.1.1	Двойная реакция Арбузова	80
2.1.2	Синтез циклических фосфиновых кислот	82
2.1.3	Функционально замещенные фосфиновые кислоты симметричного строения	85
2.1.4	Двойное присоединение по Михаэлю-Пудовику	87
2.1.4.1	Синтез фосфиновых кислот симметричного строения	87
2.1.4.2.	Синтез фосфиновых кислот несимметричного строения путем двойного присоединения по Михаэлю-Пудовику	88
2.1.5	Образование фосфор-углеродных связей несимметричного строения путем разноименных реакций	89
2.1.5.1	Акрилаты в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения. Реакция Арбузова при образовании второй фосфор-углеродной связи.	90
2.1.5.2	Винилфосфонат в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения. Синтез новых бисфосфорильных аналогов γ -аминомасляной (GABA) и глутаминовой кислот (Glu).	92
2.1.5.3	Стирол в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения. Реакция Арбузова при образовании второй фосфор-углеродной связи.	94
2.1.5.4	Реакция Абрамова при образовании второй фосфор-углеродной связи. Синтез α -гидроксиалкилфосфиновых кислот	96
2.1.5.5	Присоединение по Михаэлю-Пудовику. Шиффовы основания на втором этапе синтеза	97
2.1.5.6	Реакция Кабачника-Филдса при образовании второй фосфор-углеродной связи в процессе синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения	98
2.2	Развитие методологии синтеза фосфорсодержащих аминокислот (ФА)	101
2.2.1	Методология построения целевой молекулы аминокислоты. Модификация	101

	углеводородного фрагмента молекулы ФА	
2.2.2	Общий метод синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений	102
2.2.2.1	Изучение стабильности ω -галогеналкилфосфонатов	103
2.2.2.2	Алкилирование ацетамидомалонового эфира ω -галогеналкилфосфонатами	109
2.2.3	Методология синтеза ФА кислот с обратным построением целевой молекулы	111
2.2.4	ω -Фосфиноксидные аналоги моноаминодикарбоновых кислот	113
2.2.5	Бис(ω -амино- ω -карбоновые) фосфиновые кислоты симметричного строения. Двойная реакция Арбузова	115
2.2.6	Синтез фосфиновых ω -амино- ω -карбоновых кислот несимметричного строения на основе метода <i>one-pot</i> формирования двух Р-С связей	116
2.2.7	Синтез фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты.	118
2.2.7.1	Триалкилортоформиаты как дегидрогалогенирующие агенты.	
2.2.7.2	Синтез фосфинотрицина и других фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты. Общая процедура синтеза винилфосфорильных соединений	122
2.2.8	Модификация аминокислотного фрагмента молекулы ФА кислоты	124
2.2.8.1	Присоединение шиффовых оснований эфиров аминокислот к винилфосфорильным соединениям	124
2.2.8.2	Алкилирование шиффовых оснований эфиров аминокислот ω -бромалкил фосфонатами	125
2.3	Новая методология синтеза псевдо-пептидов	127
2.3.1	Синтез фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты.	128
2.3.2	Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений	128
2.3.2.1	Изучение взаимодействия бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями	132
2.3.2.2	Моделирование механизма образования фосфор-углеродной связи	137
2.3.3	Реакция Арбузова N-алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных <i>in situ</i> трифторуксусным ангидридом	139
2.3.4	Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов	147
2.3.5	Методология синтеза псевдо- γ -аминобутаноилпептидов.	149
2.3.6	Методология синтеза псевдо- γ -глутамилпептидов	151
2.4	Методы синтеза энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот и фосфиновых псевдо-пептидов	153
2.4.1	Асимметрический синтез энантиомеров ФА кислот	153
2.4.2	Ферментативный метод синтеза энантиомеров фосфорсодержащих	154

	аминокарбоновых кислот и фосфиновых кислых псевдо-пептидов	
2.4.2.1	Синтез энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот	155
2.4.2.2	Изучение возможности использования пенициллинамидазы в процедуре ферментативного синтеза энантиомеров аминокислот различного строения	156
3	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	160
3.1	Метод синтеза фосфиновых кислот	161
3.1.1	Двойная реакция Арбузова. Симметричные диалкилфосфиновые кислоты.	161
3.1.1.1	Синтез циклических фосфиновых кислот.	168
3.1.1.2	Функционально замещенные фосфиновые кислоты симметричного строения.	171
3.1.2	Двойное присоединение по Михаэлю-Пудовику.	174
3.1.2.1	Синтез фосфиновых кислот симметричного строения	174
3.1.2.2	Синтез фосфиновых кислот несимметричного строения посредством двойного присоединения по Михаэлю-Пудовику	177
3.1.3	Образование фосфор-углеродных связей несимметричного строения путем разноименных реакций. Реакция Арбузова при образовании второй Р-С связи	179
3.1.4	Винилфосфонат в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения	184
3.1.5	Стирол в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения	186
3.1.6	Реакция Абрамова при образовании второй фосфор-углеродной связи	194
3.1.7	Реакция Кабачника-Филдса при образовании второй фосфор-углеродной связи	203
3.2	Развитие методологии синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот.	208
3.2.1	Общий метод синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений	208
3.2.2	Алкилирование ацетамидомалонового эфира ω -галогеналкилфосфонатами	217
3.2.3	Методология синтеза ФА-кислот с обратным построением целевой молекулы.	227
	Синтез ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров	227
3.2.4	Общая "one-pot" процедура синтеза ФА кислот с обратным построением молекулы	234
3.2.5	Бис(ω -амино- ω -карбоновые) фосфиновые кислоты симметричного строения.	242
	Двойная реакция Арбузова	
3.2.6	Синтез фосфиновых ω -амино- ω -карбоновых кислот несимметричного строения	247
3.2.7	Синтез фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты.	253
3.2.7.1	Триалкилортоформиаты как дегидрогалогенирующие агенты	253
3.2.7.2	Синтез фосфинотрицина и других аналогов глутаминовой кислоты	255
3.2.8	Модификация аминокислотного фрагмента молекулы ФА кислоты.	257

3.2.8.1	Присоединение шиффовых оснований эфиров аминокислот к винилфосфорильным соединениям.	257
3.2.8.2.	Алкилирование шиффовых оснований эфиров аминокислот ω -бромалкилфосфонатами.	264
3.3	Разработка новой методологии синтеза псевдо-пептидов.	267
3.3.1	Общая процедура синтеза фосфонистых изостеров аминокислот	267
3.3.2	Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений	270
3.3.3	Выделение N,N'-алкилиденбискарбаматов - интермедиатов реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений	280
3.3.4	Изучение взаимодействия бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями	283
3.3.5	Моделирование предполагаемой стадии образования фосфор-углеродной связи	284
3.3.6	Реакция Арбузова N-алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных <i>in situ</i> трифторуксусным ангидридом	285
3.3.7	Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов	289
3.3.8	Методология синтеза псевдо- γ -аминобутаноилпептидов	293
3.3.9	Методология синтеза псевдо- γ -глутамилпептидов	295
3.4	Методы синтеза энантиомеров аминокислот и псевдо-пептидов.	300
3.4.1	Асимметрический синтез энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот	300
3.4.2	Ферментативный метод синтеза энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот и фосфиновых кислых псевдо-пептидов	304
	ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	312
	СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	314

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач современного органического синтеза является разработка новых методов получения потенциальных физиологически активных веществ (ФАВ). Структурная модификация природных соединений – основной подход к поиску новых ФАВ. Фосфоновые и фосфиновые кислоты - структурные аналоги (изостеры) фосфатов, соединений широко распространенных в живой природе и проявляющих разнообразную биологическую активность, но содержащих связь Р-О, легко расщепляющуюся гидролитически и ферментативно, что осложняет их использование для изучения и возможной регуляции важных метаболических процессов. Этот недостаток фосфатов можно предотвратить, используя их структурные аналоги – фосфоновые и фосфиновые кислоты. Целевыми объектами настоящего исследования были фосфорильные аналоги пептидов – фосфиновые кислые *псевдо-пептиды* и *фосфорсодержащие аминокарбоновые кислоты* - ω -фосфорильные аналоги и гомологи моноаминодикарбоновых кислот - глутаминовой и аспарагиновой кислот.

Замена карбоксильной группы $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ в молекуле аминокислоты фосфонатным $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или фосфинатным $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2$ фрагментами является ключом для построения молекул фосфоновых или фосфиновых кислых аналогов природных аминокислот. Для построения молекул фосфиновых кислых псевдо-пептидов (пептидных “изостеров”) может быть использован другой прием, заключающийся в замещении пептидной связи $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ негидролизуемым фосфинатным фрагментом $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2$. Это замещение представляет собой очень удобную имитацию переходного состояния гидролиза пептидной связи с тетракоординированным углеродным атомом, а также стабильную имитацию субстрата в переходном состоянии биологических процессов с участием по крайней мере двух классов гидролитических ферментов, металлопротеиназ и аспарагиновых кислых протеиназ.

В этой связи задача разработки новых удобных методов образования фосфор-углеродных связей является основной в проблеме развития методологии синтеза фосфорильных структурных изостеров аминокислот и пептидов. Значительный практический и теоретический интерес в проблеме создания новой фосфор-углеродной связи вызывает использование силиловых эфиров кислот производных трехвалентного фосфора, обладающих высокой реакционной способностью, силиловых эфиров фосфористой и гипофосфористой кислот, использование которых позволяет осуществить формирование соответственно одной и двух новых фосфор-углеродных связей.

Цель работы заключается в разработке новых подходов к формированию двух фосфор-углеродных связей из гипофосфитов и в их использовании для развития методологии синтеза фосфорильных структурных изостеров аминокислот и пептидов.

Научная новизна работы.

Найдена двойная реакция Арбузова генерированных *in situ* силиловых эфиров трехвалентного фосфора из гипофосфитов с образованием двух симметричных фосфор-углеродных связей.

Разработана общая методология образования двух несимметричных фосфор-углеродных связей путем присоединения генерированного *in situ* бис(триметилсилил)гипофосфита к различным непредельным соединениям с последующим взаимодействием образовавшегося силилфосфонита *in situ* с электрофилами по типу реакций Арбузова, Абрамова, Михаэля-Пудовика, Кабачника-Филдса.

Впервые предложена общая *one-pot* процедура синтеза циклических фосфиновых кислот.

Разработана новая методология синтеза псевдо-пептидов, заключающаяся в первоначальном присоединении гипофосфита к α -замещенному акрилату с образованием первой Р-С связи с последующим формированием аминокислотной функции и образованием второй Р-С связи псевдо-пептида.

Впервые обнаружены дегидрогалогенирующие свойства триалкилортоформиатов и предложен новый общий способ получения различных винилфосфорильных соединений.

Разработана общая процедура синтеза псевдо- γ -глутамилпептидов, псевдо- γ -аминобутаноилпептидов и других фосфиновых аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Впервые обнаружены, выделены и идентифицированы в качестве интермедиатов реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений *N,N'*-алкилиденбискарбаматы, исследовано взаимодействие гидрофосфорильных соединений с предварительно синтезированными бискарбаматами в среде уксусного ангидрида и других растворителях, изучено влияние строения бискарбаматов и фосфорной компоненты, а также кислотного катализа на протекание данной двухкомпонентной реакции.

Предложена новая процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в уксусном ангидриде при комнатной температуре.

Предложен новый механизм трехкомпонентной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, включающей стадию образования *N,N'*-алкилиденбисалкилкарбаматов. Показано, что формирование фосфор-углеродной связи, протекает по типу реакции Арбузова с участием *N*-(алкилоксикарбонил)иминиевого катиона и Р-ОАс производного трехвалентного фосфора, генерированных *in situ* из бискарбамата и исходного гидрофосфорильного соединения соответственно.

В соответствии с новым механизмом реакции предложена новая идеология генерирования реакционных интермедиатов, образующих Р-С связь, добавлением трифторуксусного ангидрида к смеси фосфонистой кислоты и бискарбамата в органическом растворителе, на этой основе разработан новый подход к синтезу труднодоступных фосфоизостеров аминокислот и пептидов из ацеталей малостабильных альдегидов.

Разработан общий метод синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений и предложена общая процедура синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых (ФА) кислот.

Разработана альтернативная процедура синтеза ФА кислот, которая заключается в присоединении аминокислотной функции к углеводородному фрагменту с последующим фосфорилированием образующихся полупродуктов.

Предложена общая процедура синтеза α -замещенных ω -фосфорилированных аналогов глутаминовой кислоты и соответствующих гомологов алкилированием ω -галогеналкилфосфорильными соединениями шиффовых оснований эфиров аминокислот или их присоединением к винилфосфорильным соединениям.

Развитие *one-pot* процедуры образования двух фосфор-углеродных связей позволило разработать синтез новых фосфорных аналогов аминокислот, в том числе фосфиновых бис(ω -амино- ω -карбоновых) кислот.

Практическая значимость работы.

На основании разработанной методологии синтеза фосфиновых кислот из гипофосфитов стал доступным широкий ряд фосфиновых структурных изостеров аминокислот и пептидов с практически полезными свойствами, являющихся лигандами глутаматных рецепторов и ингибиторами ферментов.

Разработаны новая процедура синтеза природной фосфиновой аминокарбоновой кислоты – фосфинотрицина, обладающей рядом практически полезных свойств, и общий метод синтеза фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты. Разработан синтез ω -фосфонометилфенилаланина, проявившего свойства антагониста NMDA рецепторов и противосудорожные свойства.

Запатентованы способ получения ω -галогеналкилфосфонатов, ключевых полупродуктов синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот, получены патенты на способ получения псевдо- γ -глутамилпептидов и на ферментативный синтез энантиомеров некоторых псевдопептидов.

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследований, выполненных лично автором или при его непосредственном участии. Автору принадлежат постановка задач, выбор стратегии исследования и ее обоснование, планирование и проведение

эксперимента, анализ полученных экспериментальных данных и обобщение результатов, подготовка публикаций и апробация материалов работы.

Апробация работы. Основные результаты исследования были доложены на Всесоюзном семинаре “Химия физиологически активных веществ” (Черноголовка, 1989), Всесоюзном совещании "Глутаматные рецепторы" (Москва, 1987), XIV Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, Москва, 1989), межреспубликанской научно-практической конференции «Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ» (Волгоград, 1989), V Московской конференции по органической химии и технологии (1990), Симпозиуме по органической химии (С.-Петербург, 1995), конференции "Химия фосфорорганических соединений и перспективы ее развития на пороге 21 века" памяти академика М.И.Кабачника (Москва, 1998), международных конференциях по химии соединений фосфора (Казань, 1996, 2005), (С.-Петербург, 2002, 2008) и международной конференции “Основные тенденции развития химии в начале XXI века”(С.-Петербург, 2009), на XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 46 публикациях, включая 3 патента и 43 оригинальные статьи в российских и международных изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 339 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы, содержит 24 таблицы, 14 рисунков, 55 схем. Список цитируемой литературы включает 315 публикаций.

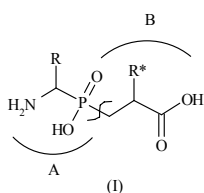
Автор считает своим долгом почтить память проф. Е.Н.Цветкова и выразить искреннюю признательность за поддержку, оказанную им на первом этапе исследования. Автор выражает глубокую благодарность своим соавторам, старшим и младшим коллегам, в разное время принимавшим участие в работе: академику Н.С.Зефинову, член-корр. РАН С.О.Бачурину, проф. Ю.Н.Белоконою, д.х.н. В.И.Малееву, д.б.н. В.В.Григорьеву, к.б.н. С.Г.Клочкову, к.х.н. Н.Р.Курдюмовой, И.Г.Андроновой, М.Е.Бофановой, М.Э.Дмитриеву, В.В.Калашникову, Л.Ф.Рожко, И.В.Саратовских, автор благодарен сотрудникам лаборатории прикладной спектроскопии института к.ф.-м.н. В.О.Завельскому, [А.Н.Пушину], В.И.Шестову, И.П.Калашниковой, сотрудникам аналитической группы к.х.н. Е.В.Смолиной и Г.Д.Шишко, сотрудникам лаборатории элементоорганических биоизостеров.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

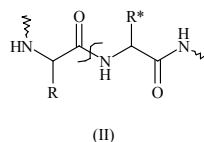
Методы синтеза фосфиновых кислых псевдо-пептидов.

В 1946 г. Лайнус Полинг высказал предположение, что соединения, напоминающие переходное состояние биокатализируемой реакции, должны быть очень эффективными ингибиторами ферментов [1]. Эти соединения-имитаторы были названы аналогами переходного состояния (transition state analogues), они являются стабильными соединениями, имитирующими ключевые особенности высокоэнергетических малостабильных промежуточных переходных состояний реакций. В этой связи введение фосфорильной группы может имитировать тетракоординированное переходное состояние углерода во многих органических реакциях. Наиболее известными “ключами” для построения молекул фосфорильных аналогов природных соединений являются замена фосфатного фрагмента фосфонатным или фосфинатным фрагментами или замена карбоксильной группы в молекуле аминокислоты фосфорильной функцией. Последний подход приводит к широкому ряду α -аминофосфиновых кислот с широким диапазоном полезных свойств [2-4].

Фосфиновые кислые пептиды (псевдо-пептиды) являются пептидными структурными фосфоизостерами, образующимися при использовании другого “строительного ключа,” представляющего собой замену одной пептидной связи $\{C(O)NH\}$ негидролизуемым метиленфосфорильным $\{P(O)CH_2\}$ фрагментом [4-6]. Такой подход в случае наиболее распространенной пептидной связи, образованной α -аминокислотами, приводит к соответствующим образом построенным α -аминофосфиновым кислотам (I) – фосфиновым кислым структурным изостерам природных α,α' -дипептидов (II).



I. Фосфиновый кислый псевдо-
 $\{\psi(P(O)(OH)CH_2\}$ - α,α' - дипептид



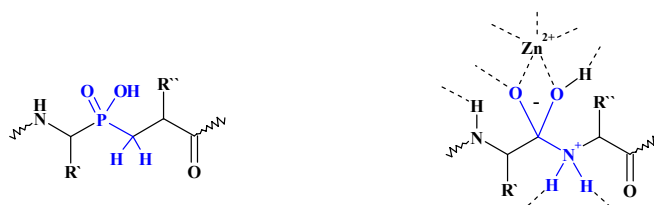
II. Пептидный фрагмент

Молекула псевдо-пептида (I) содержит фосфорильный аналог соответствующей аминокислоты (A), представляющий собой псевдо-С-компоненту пептида и соединенный фосфор-углеродной связью с соответствующим аминокислотным структурным изостером (B), своеобразной N-компонентой псевдо-пептида (I). В общем виде молекулу фосфинового кислого изостера α,α' -дипептида можно представить следующей формулой (Aa – Amino acid) [7]:



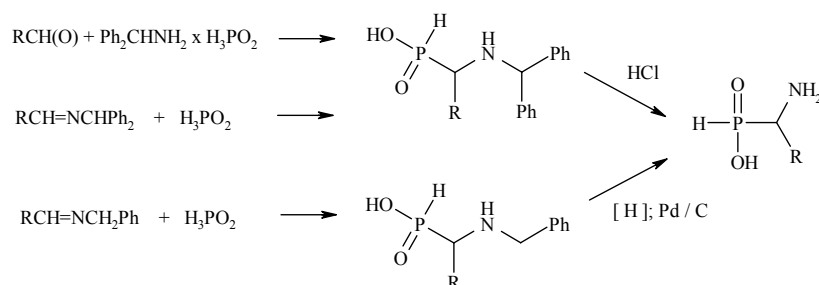
Замена амидной связи в молекуле дипептида метиленфосфорильным фрагментом является удобной имитацией переходного состояния реакций с участием по крайней мере двух больших классов гидролитических ферментов, металлопротеиназ и аспарагиновых протеиназ [5-7].

Встраивание геометрии переходного состояния в структуру ингибитора - одно из фундаментальных понятий в дизайне физиологически активных соединений, непосредственно происходящих из представлений об эволюционной ориентации ферментативных активных центров для связывания субстратов оптимально в таком состоянии, которое уменьшает энергию активации катализируемой реакции [4-7]. На рисунке изображена общая структура фосфинового дипептида и похожая структура переходного состояния пептидного гидролиза с четырехкоординированным углеродом, предложенная для термолизина, стабилизированная рядом водородных и донорно-акцепторных связей [4].



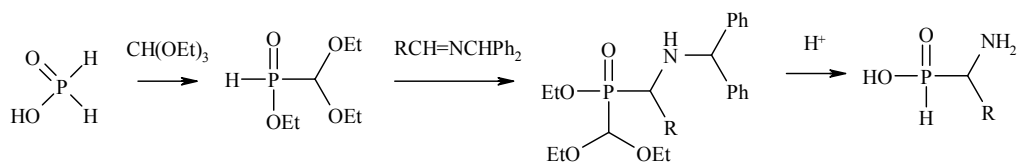
$Aa_1-[P(O)(OH)CH_2]-Aa_2$ Тетрагональное переходное состояние
пептидного гидролиза

Известный на настоящее время подход к синтезу фосфиновых псевдо-пептидов в основном базируется на пионерском исследовании компании “Ciba-Geigy” (UK), посвященном разработке методов получения фосфонистых аналогов широкого ряда природных аминокислот [8]. Предложены различные двух- и трехкомпонентные версии реакции Кабачника-Филдса с использованием гипофосфористой кислоты, ее солей с дифенилметиламином и шиффовых оснований на основе бензиламина или дифенилметиламина и соответствующих альдегидов.

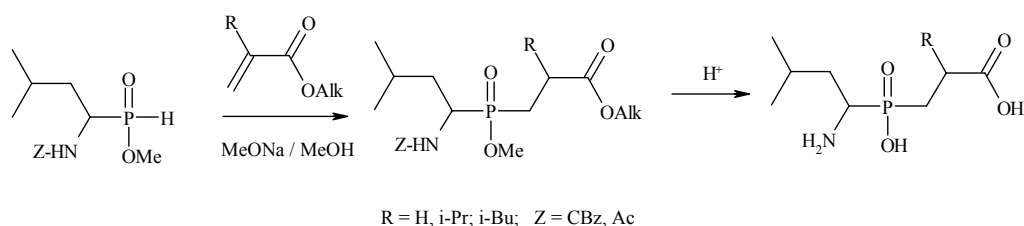


Заметно лучшие результаты в синтезе фосфонистых аналогов природных аминокислот были получены с предварительной защитой атома фосфора, которая осуществляется с помощью триалкилортоформатов, однако, это увеличивает общее количество стадий синтеза

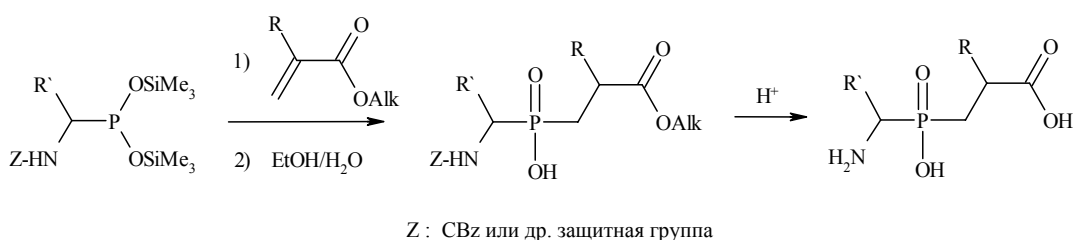
фосфонистых аминокислотных строительных блоков [9], и, следовательно, удлиняет общий синтез фосфиновых кислых псевдо-пептидов.



Методология синтеза фосфиновых псевдо-пептидов, в основном используемая в настоящее время, заключается в присоединении фосфонистых аналогов аминокислот к соответствующим образом α -R-замещенным акрилатам, представляющим собой структурный изостер второй аминокислотной составляющей пептида. Одной из первых публикаций, посвященных синтезу фосфиновых псевдо-пептидов, является исследование фирмы *Ciba-Geigy*, посвященное поиску новых ингибиторов аспартилпротеиназ в качестве потенциальных ингибиторов ренина [10]. Метилловый эфир N-защищенного фосфонистого аналога лейцина присоединили к α -замещенным акрилатам в присутствии алкоголята с образованием соответствующих псевдо-пептидов [10].

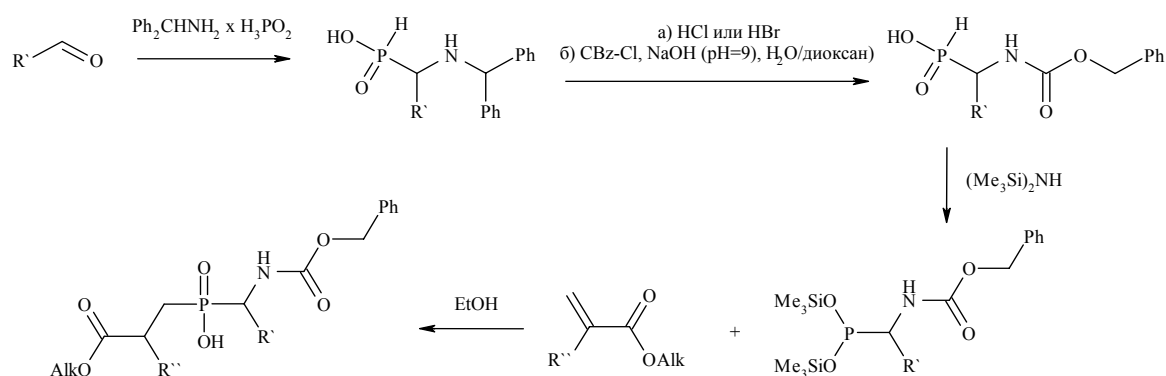


В последующих работах обычно использовалась процедура присоединения силиловых эфиров N-защищенных аминоалкилфосфонистых кислот к соответствующим образом α -R-замещенным акрилатам по Михаэлю-Пудовику [11,12] с образованием псевдо-пептидного фрагмента целевого псевдо-дипептида [13-31]. При этом радикал R соответствует аминокислотной составляющей, выступающей в качестве псевдо-N-компоненты будущего фосфинового пептида, радикал R' в молекуле α -аминофосфонистой кислоты должен соответствовать определенной псевдо-C-компоненте фосфоизомера пептида.

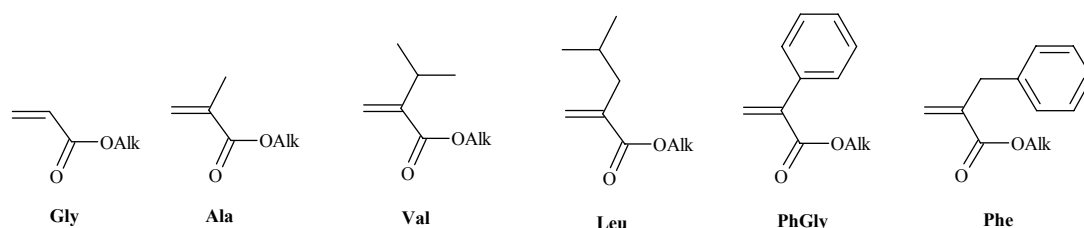


Большой вклад в развитие биологии и синтеза фосфиновых кислых псевдо-пептидов сделала группа греческих исследователей под руководством профессора Иотакиса А. [16-21], который обращает внимание на выявлении большого ряда новых протеаз, принадлежащих семье цинк-металлопротеазы по мере исследования генома многих организмов. Ввиду того, что эти протеазы участвуют в контроле множества различных функциональных превращений, существует настоятельная необходимость в разработке синтетических ингибиторов, способных препятствовать конкретно этим ферментам в катализе различных превращений, в которых проявляются их конкретные функции [21]. Поэтому глубокий анализ соответствующего реакционного процесса позволяет сделать выбор конкретного олигомерного пептида и прогнозирование необходимой синтетической замены конкретного C(O)NH- фрагмента в молекуле олигомера негидролизуемым P(O)CH₂- метилефосфорильным фрагментом.

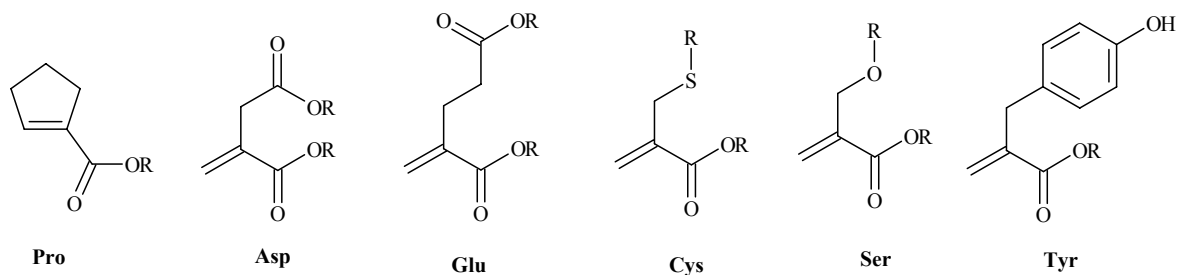
Сложившаяся методология синтеза фосфиновых кислых пептидных изостеров путем присоединения силиловых эфиров α-аминофосфонистых кислот, представляющих собой фосфонистый структурный аналог соответствующей аминокислоты, к α-замещенным акрилатам позволила получить достаточно большой ряд фосфиновых кислых псевдо-пептидов [13-32].



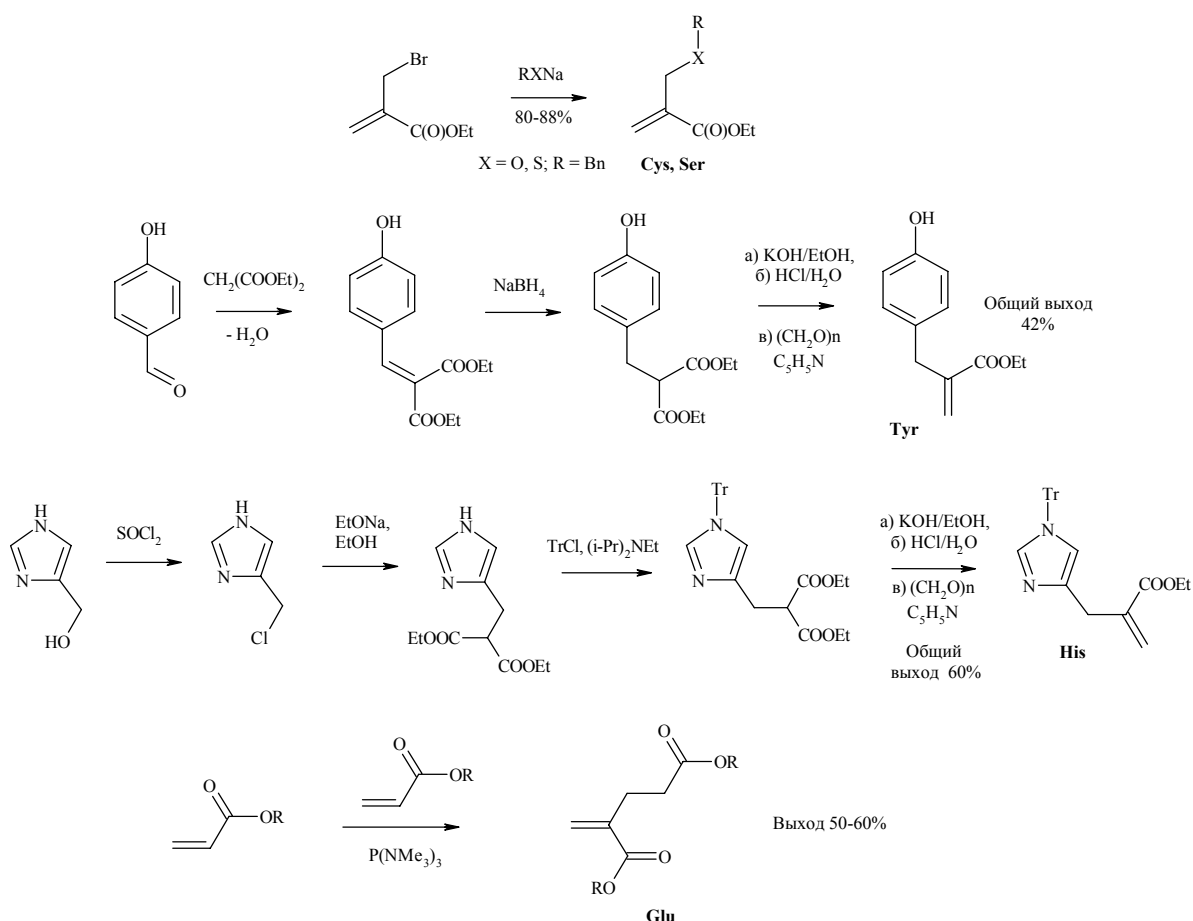
α-Замещенные акрилаты можно рассматривать как вторую аминокислотную составляющую пептида, имитирующую псевдо-N-компоненту образующегося фосфинового кислого пептида. Ниже приведены примеры молекул акрилатов, содержащие заместитель в α-положении, строение которого соответствует определенной α-аминокислоте.



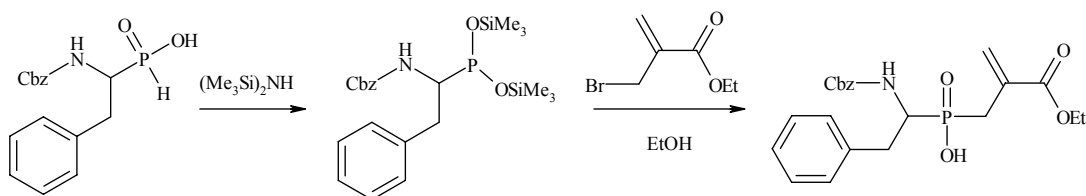
Некоторые относительно более сложные дополнительно функционализированные α -замещенные акрилаты могут также использоваться для присоединения силилового эфира N-защищенной α -аминофосфонистой кислоты (псевдо-С-компоненты пептида) по типу реакции Михаэля-Пудовика, часто называемой в литературе как “phospha-Michael” присоединение.



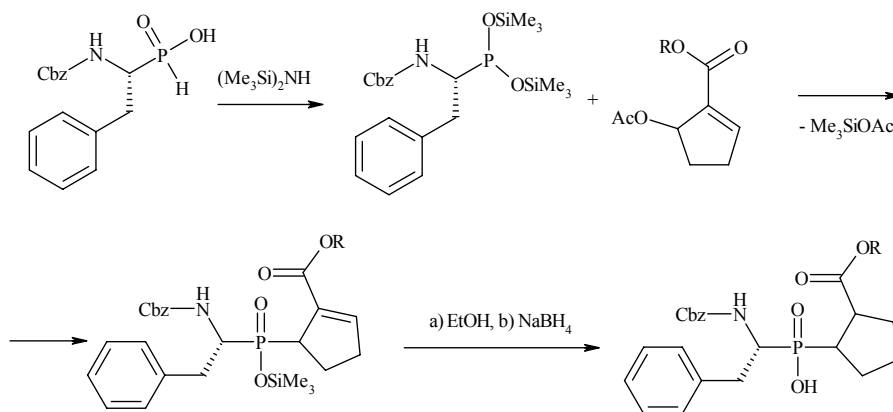
Отдельные синтетические процедуры позволяют получить α -замещенные акрилаты с необходимой дополнительной функционализацией и с хорошими общими выходами [33-39].



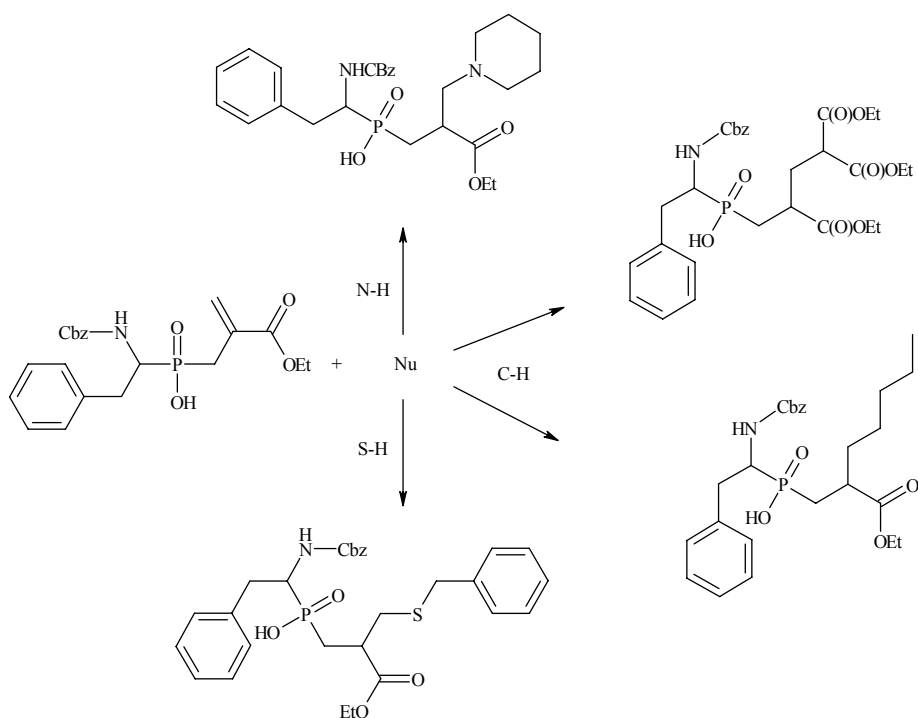
Интересной дополнительной функционализацией является введение двойной связи в акрилатную составляющую компоненту - синтез дегидроаланинового псевдо-пептидного аналога путем реакции Арбузова силилфосфонита *in situ* с α -бромметилакрилатом [20].



Схожий результат был получен при проведении аналогичной реакции Арбузова с ненасыщенным циклопентенкарбоновым эфиром, содержащим уходящую ацетилокси-группу, с последующим восстановлением двойной связи цикла [40].

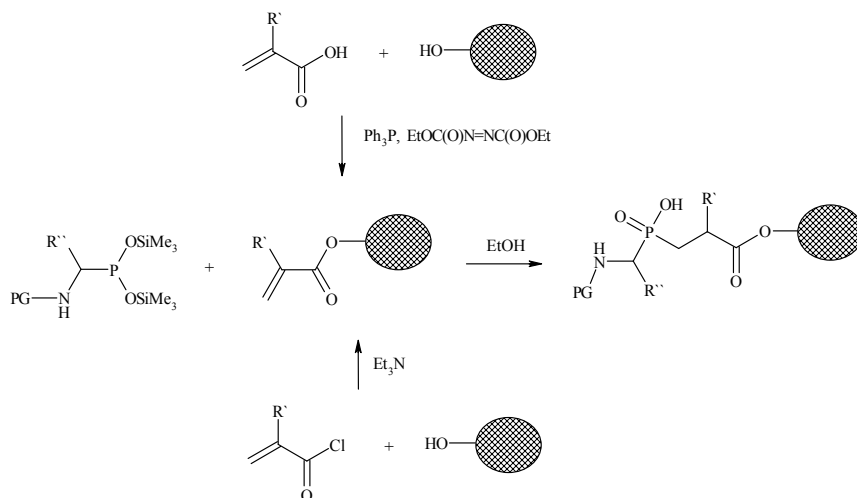


В свою очередь дегидроаланиновый псевдо-пептидный синтон может подвергаться ряду различных превращений, CH-, NH- и SH- кислоты могут легко присоединяться по активированной двойной связи, давая соответствующие фосфиновые пептиды [20].

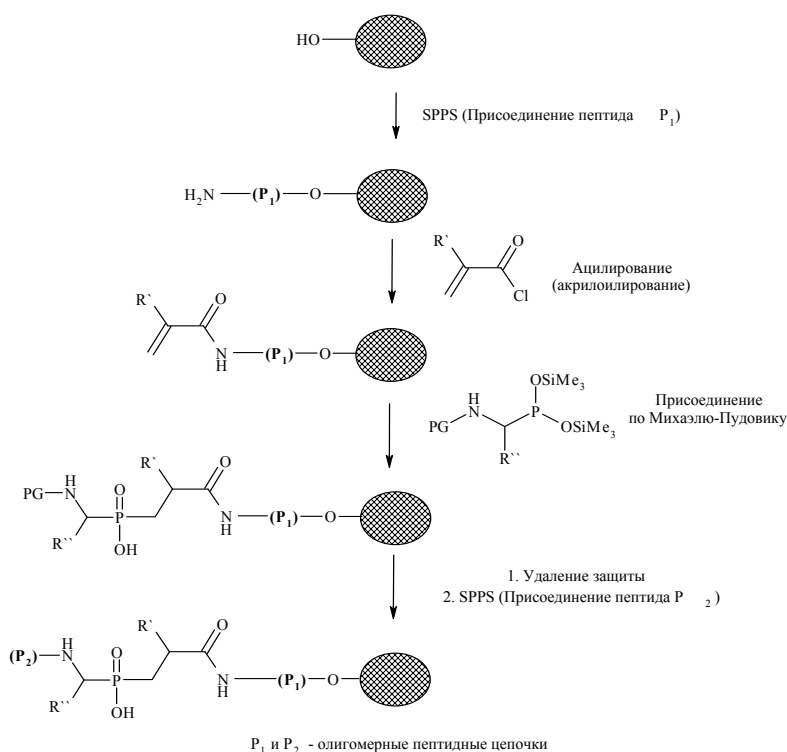


Необходимо выделить синтетические подходы для получения N-защищенных псевдо-пептидных соединений для твердофазного пептидного синтеза (SPPS, solid-phase peptide

synthesis) [41-44]. Образование фосфор-углеродной связи по Михаэлю-Пудовику может быть осуществлено на твердой подложке, Dorff и др. модифицировали твердую фазу (Wang` resin) акриловой или метакриловой кислотой в условиях синтеза Мицунобу [41].



Затем к иммобилизованной двойной связи акрилата присоединили N-защищенную аминокислоту (псевдо-С-компоненту будущего псевдо-дипептида), активированную предварительным силилированием, последующий алкоголиз и снятие N-защитных групп позволяет проводить дальнейшее наращивание пептидной цепочки.

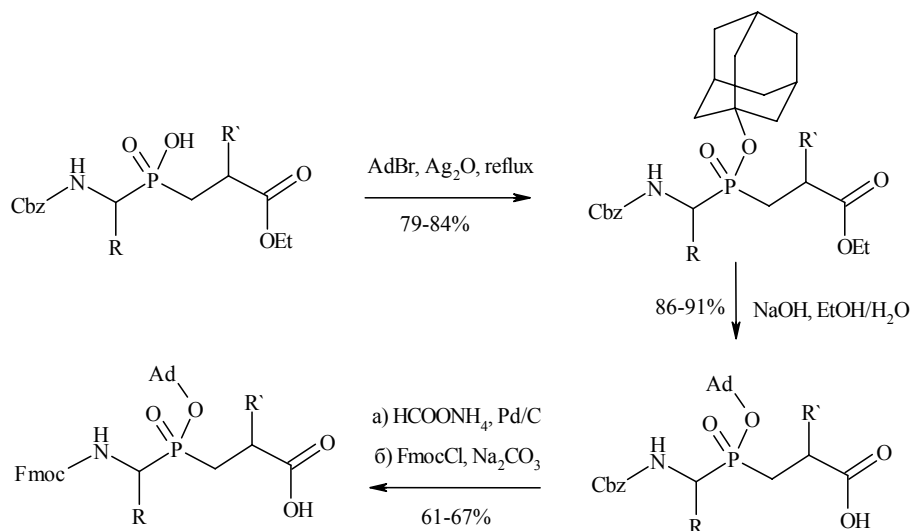


Аналогичные подходы к твердофазному псевдопептидному синтезу были разработаны Buchardt and Meldal [42-43], которые предложили использовать акрилоилхлорид как для ацилирования непосредственно полиэтиленгликоль/полистирольной фазы, так и для уже иммобилизованного пептидного олигомера.

При этом флуоренилметилоксикарбонильная защита (N-Fmoc) на атоме азота молекулы псевдо-пептида является наиболее удобной защитной группой, т.к. может быть удалена обработкой пиперидином в растворе диметилформамида, т.е. в очень мягких условиях, подходящих для SPPS - процесса. Использование трет-бутилоксикарбонильной защиты (N-Boc) ограничено получением пептидов, не содержащих защитных лабильных к кислоте групп в боковой цепи.

В противоположность этому, бензилоксикарбонильная (N-Cbz) и аллилоксикарбонильная (N-Alloc) защитные группы являются устойчивыми к различным условиям, однако, (N-Alloc) удаляется с помощью дорогого тетраakis(трифенилфосфин)палладия $\{Pd(Ph_3P)_4\}$, а (N-Cbz)-защита снимается либо гидрогенолизом, что трудно достигается в твердофазных условиях, либо с использованием триметилсилилиодида (TMSI), либо кислотным гидролизом, что несовместимо с наличием многих защитных групп в боковой цепи пептида.

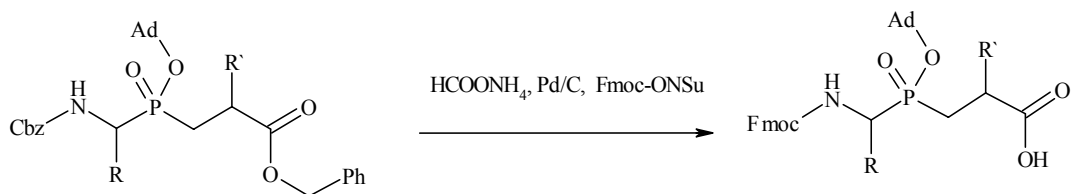
Использование фосфиновых кислых псевдо-пептидов как строительных блоков для твердофазного пептидного синтеза (SPPS) потребовало развитие удобной ортогональной защиты для фосфинового кислого фрагмента. Обширные исследования профессора Иотакиса А. и сотр. [44-46] позволили предложить 1-адамантиловый эфир, как наиболее совместимый с методологией использования флуоренилметилоксикарбонильной защитной группы на атоме азота.



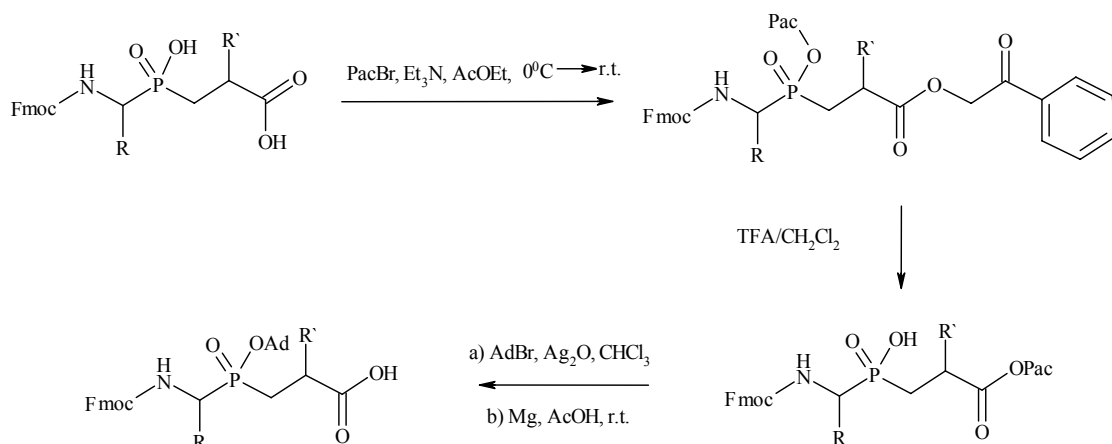
Адамантиловый эфир с хорошими выходами образуется при обработке фосфинового кислого пептида адамантилбромидом и окисью серебра в кипящем хлороформе и достаточно устойчив при щелочном гидролизе терминальной карбоновой группы, последующем удалении бензилоксикарбонильной группы путем гидрогенолиза и ацилировании аминогруппы флуоренилметоксикарбонилхлоридом [16].

Использование бензилового эфира соответствующей α -замещенной акриловой кислоты для получения фосфинового псевдо-пептидного блока позволяет совместить тандемное

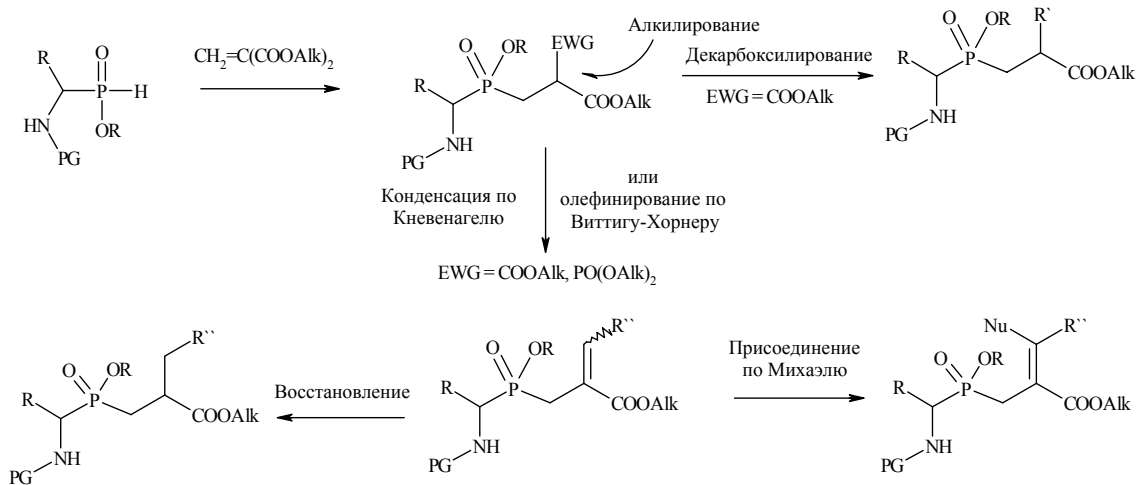
удаление N-бензилоксикарбонильной и O-бензильной групп с “постановкой” флуоренилметоксикарбонильной защиты на терминальный атом азота [47].



Альтернативной защитной группой фосфиновой кислотной функции, получившей применение в методологии твердофазного синтеза, является фенацильная защита (Pac) [48].



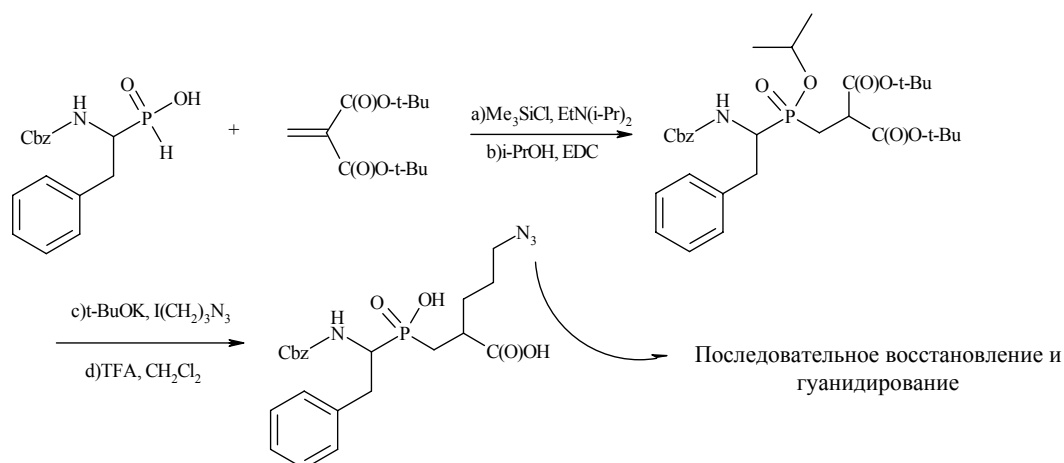
Фенацильная группа нашла применение и для защиты карбоновой кислотной функции, совместима с N-флуоренилметоксикарбонильной защитой, устойчива к трифторуксусной кислоте при защите карбоновой кислотной функции, но “снимается” в тех же условиях с кислотной фосфиновой группы, что позволяет селективно “поставить” адамантиловую защиту на фосфиновую кислотную функцию [48].



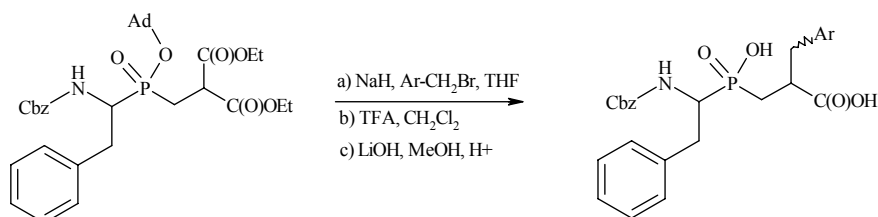
Широкую модификацию фосфиновых псевдо-пептидов позволяет осуществить введение в молекулу СН-активных малонового или фосфонуксусного фрагментов. Общая схема

иллюстрирует структурное разнообразие фосфиновых кислых пептидных изостеров, которое может предоставить развитие этой методологии синтеза.

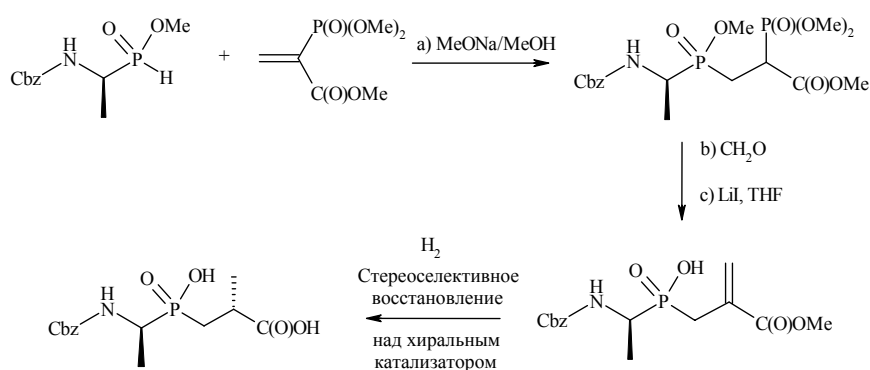
Стратегия алкилирования малонового фрагмента в молекуле псевдодипептида была использована для получения фосфинового псевдо-фенилаланил-аргининового пептида $\text{Phe}-\square[\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2]-\text{Arg}$ [26].



Аналогичная стратегия была использована для синтеза липофильных псевдо-пептидных аналогов, содержащих ароматический радикал [29].

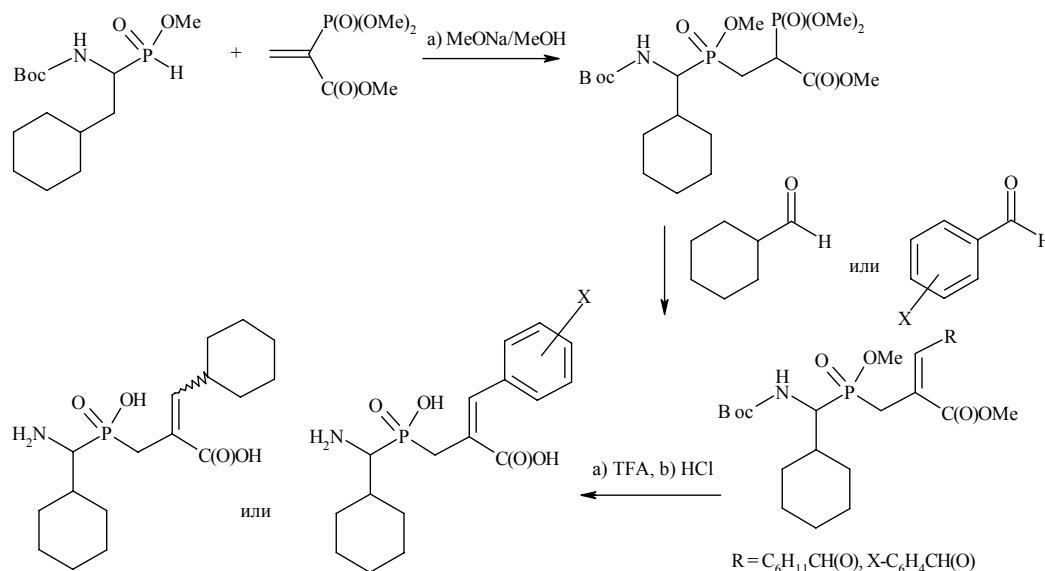


Использование метилфосфонукусного эфира (триметилфосфонакрилата) в присоединении метилового эфира N-Cbz-защищенного фосфонистого аналога D-аланина по Михаэлю с последующим образованием двойной связи и стереоселективным ее восстановлением дает D-Ala-[P(O)(OH)CH₂]-D-Ala ингибитор D-Ala-D-Ala лигазы, бактериальный фермент, участвующий в биосинтезе клеточной стенки [49].

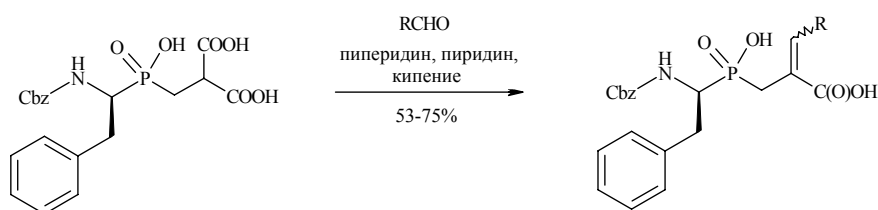


Аналогичный подход к синтезу фосфиновых дегидро-аналогов циклогексилаланиновых ингибиторов реналдипептидазы был осуществлен в работах [50,51]. Присоединение по Михаэлю проходит также хорошо, как и в предыдущем случае. Олефинирование с

использованием ароматических альдегидов протекает несколько лучше, чем с циклогексилкарбоксальдегидом, однако в обоих случаях рекомендуется хроматографическая очистка продуктов. Снятие трет-бутилоксикарбонильной защиты трифторуксусной кислотой в хлористом метиле на холоду, как и последующий кислотный гидролиз проходят с хорошими выходами.

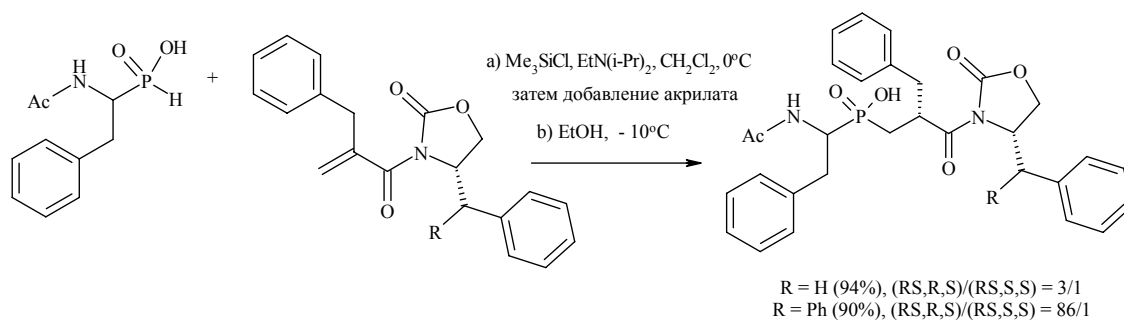


Хорошие результаты получены Matziari и др. в синтезе фосфиновых псевдо-пептидов, содержащих дегидроаланиновый фрагмент с использованием конденсации Кновенагеля [52]. Наличие активированной двойной связи предполагает дальнейшую функционализацию молекулы фосфинового псевдодипептида.



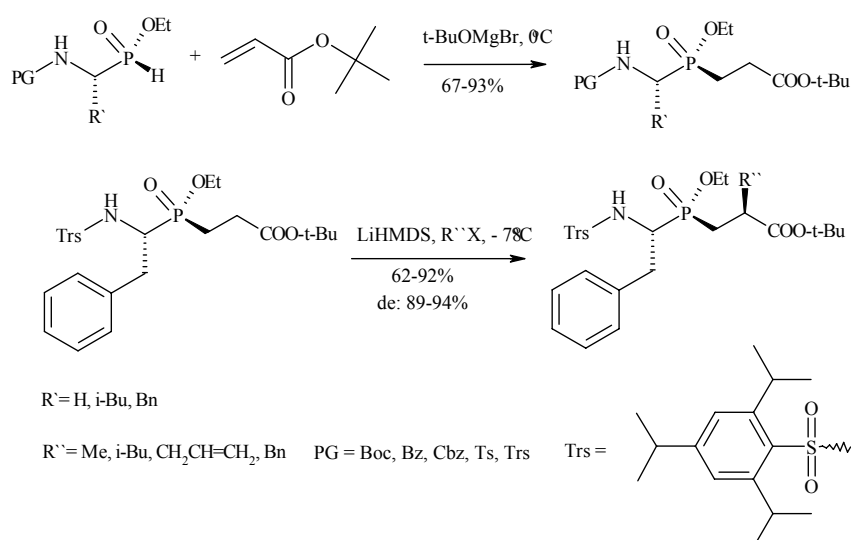
Следует отметить исследования, посвященные развитию стереоселективного синтеза фосфиновых псевдо-пептидов. Благодаря исследованиям компании “Ciba-Geigy” (UK), посвященным разработке способов получения энантиомеров фосфонистых аналогов широкого ряда природных аминокислот [8], исходных соединений для синтеза энантиомеров фосфиновых псевдо-пептидов, энантиомерно чистые α-аминофосфонистые кислоты являются относительно доступными соединениями. N-Бензилоксикарбонил-защищенные α-аминофосфонистые кислоты в энантиомерно чистом виде могут быть выделены раскристаллизацией диастереомерных солей с коммерчески доступными хиральными аминами, например, 1-фенилэтиламином. Оптичски чистые α-аминофосфонистые кислоты используются как субстраты в присоединении к акрилатам по Михаэлю-Пудовику (“phospha-Michael”). Энантиомерно чистые

аминофосфонистые кислоты не вызывают значительную индукцию во втором асимметрическом центре, который возникает в процессе образования продукта присоединения. Тем не менее, диастереомерные продукты могут быть разделены просто путем кристаллизации или хроматографии [53]. Другой подход к энантиомерным псевдо-пептидам заключается в присоединении рацемической аминофосфонистой кислоты к акриламидам, содержащим хиральный центр в амидном фрагменте молекулы.



Низкотемпературная силильная активация присоединения по Михаэлю позволяет достичь максимальной индукции на возникающем асимметрическом центре. Амидная часть молекула содержит замещенные оксазолидиноны Эванса [54], которые были использованы для асимметрической индукции в псевдо-пептидном фрагменте. Было найдено, что 4-дифенилметил-замещенный оксазолидинон индуцирует намного большую асимметрию в псевдо-аминокислотном углеродном центре, чем 4-бензил-замещенный аналог (86:3, см. схему).

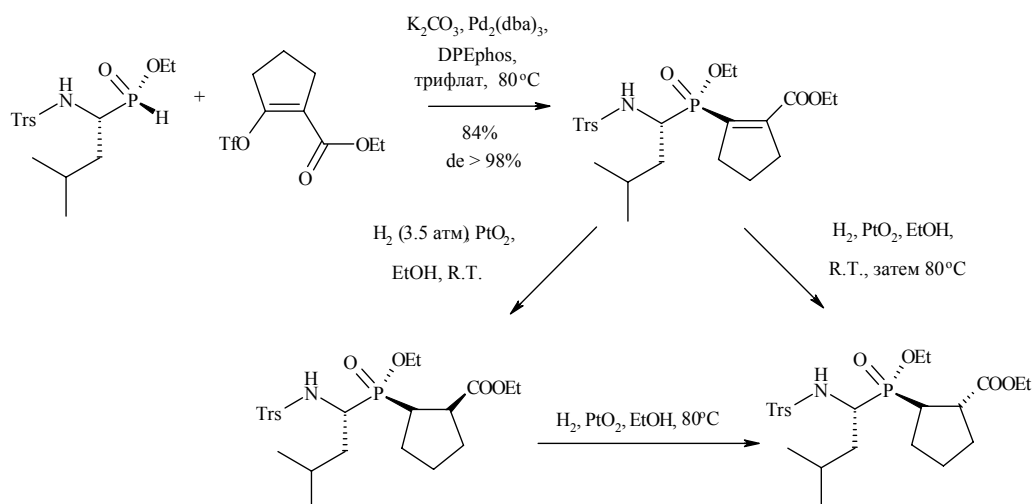
Двойной диастереоселективный подход к синтезу хиральных фосфиновых псевдопептидов был применен Yamagishi с сотр. [55].



Используя энантиомерно ($\text{R}' = \text{H}$) или диастереомерно ($\text{R}' = \text{i-Bu}$, Bn) чистые P-хиральные эфиры N-защищенных α -аминоалкилфосфонистых кислот, авторам удалось найти условия присоединения к трет-бутилакрилату без потери хиральности на атоме фосфора [55]. Сохранение хиральности атома фосфора очень важно для последующей литий-активированной

стадии алкилирования α -углеродного атома карбоновой функции, стереохимический результат которой оказался чрезвычайно чувствительным к стерическим параметрам защитных групп на терминальном атоме азота. Наиболее высокая диастереоселективность наблюдалась при стерически затрудненной сульфонатной N-Trs-защите, индукция на возникающем асимметрическом центре в случае других N-защитных групп была заметно ниже. Единственным недостатком метода может быть трудность удаления N-Trs-защитной группы в жестких условиях без заметной рацемизации, поэтому авторы предлагают умеренно эффективную трехстадийную процедуру с дополнительным Cbz-карбамоилированием кислого NH-фрагмента, удалением N-Trs обработкой SmI_2 с последующим традиционным гидрогенолизом и удалением N-Cbz защитной группы [55].

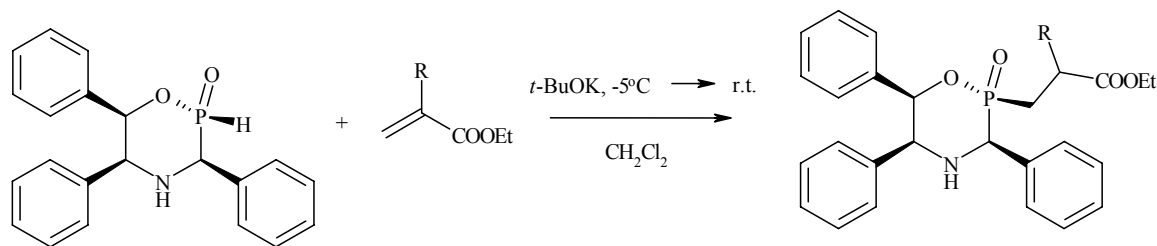
Присоединение этилового эфира N-Trs-защищенного фосфонистого аналога лейцина к этиловому эфиру цикlopентенилкарбоновой кислоты с целью получения псевдо-пролинового пептида протекает с трудом [56].



Для осуществления этого синтеза ввели TfO-уходящую группу в β -положение акрилового фрагмента цикlopентенилкарбоксилата и провели Pd-катализируемую реакцию в присутствии поташа и DPEphos (окси-1,2-фенилен)бис(дифенилфосфин) как хирального лиганда, которая приводит к целевому ненасыщенному дипептиду с очень хорошим выходом и высоким диастереомерным избытком. Было найдено, что цис-изомер псевдо-пептида $\text{Leu}-\square[\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2]-\text{Pro}$ образуется в более мягких условиях гидрогенолиза над окисью платины при комнатной температуре, при проведении гидрогенолиза с нагреванием цис-изомер эпимеризуется в транс-изомер [56].

Диастереоселективное присоединение по типу реакции Михаэля 2H-2-оксо-1,4,2-oxazaphosphinane к олефинам, в том числе к α , β -ненасыщенным эфирам ($\text{R} = \text{Me}$ или Bn) была исследована Monbrun с соавторами [57]. Присоединение, катализируемое трет-бутоксидом

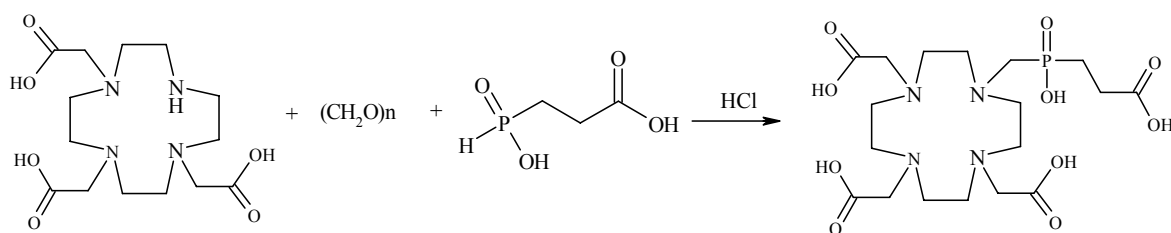
калия, было проведено с хорошим выходом и полным сохранением конфигурации атома фосфора.



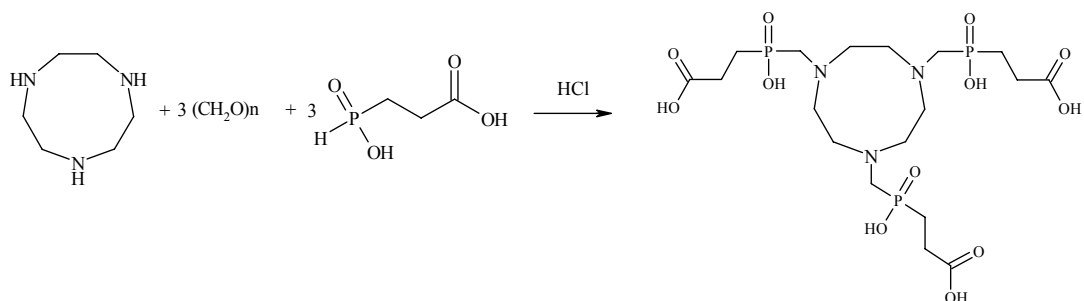
Хиральная индукция вновь образующегося стереогенного центра на α -углеродном атоме пропионового фрагмента сильно зависит от заместителя в ненасыщенном соединении. Наибольшая индукция наблюдалась для акрилатов, содержащих заместители с пространственно объемными стерически затрудненными гетероциклическими системами [57].

В дополнение к синтетическим способам стереоселективного синтеза фосфиновых аналогов дипептидов можно привести также инструментальные методы, которые были применены для разделения энантиомерных форм фосфиновых псевдо-дипептидов. Например, использование анионообменной хиральной стационарной фазы на основе “Cinchona” алкалоидов позволило осуществить разделение энантиомеров дипептидных аналогов в режиме ВЭЖХ с обращенной фазой [58]. Наиболее эффективный селектор O-9-(трет-бутилкарбамоил)хинидин, иммобилизованный на твердой фазе, успешно использован в хиральной хроматографии или электрохроматографии для разделение четырех стереоизомеров H-Phe-□ [P(O)(OH)CH₂]-Phe, эффективного ингибитора лейцинаминопептидазы [59, 60].

Интересным развитием методологии синтеза фосфиновых пептидов является синтез multifunctional комплексобразующих агентов. Трехкомпонентная кислотокатализируемая конденсация формальдегида, (гидроксикарбонил)этилфосфонистой кислоты и циклического четырехазотного 1,4,7-замещенного 12-краун-4 – 1,4,7,10-тетрааза-12-короны-4-1,4,7-триацетата приводит с умеренными выходами к образованию фосфинового псевдо-глицилглицинового комплексобразующего 12-членного четырехазотного лиганда для диагностирования биоминералов в ядерной медицине [61-63].



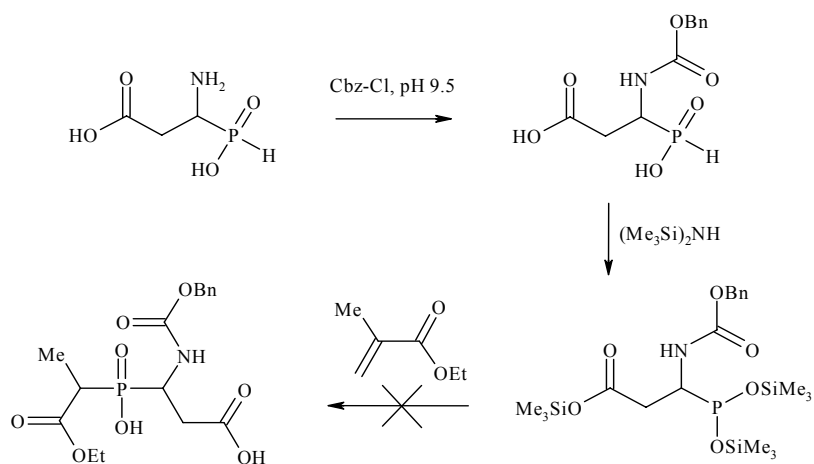
Например, 1,4,7-триазациклононан, содержащий три фосфиновых кислотных псевдо-глицилглициновых фрагмента, недавно был описан как исключительно удобная основа для разработки комплексов гадолиния ^{68}Ga (III) как радиофармпрепаратов для позитронно-эмиссионной томографии [63-65].



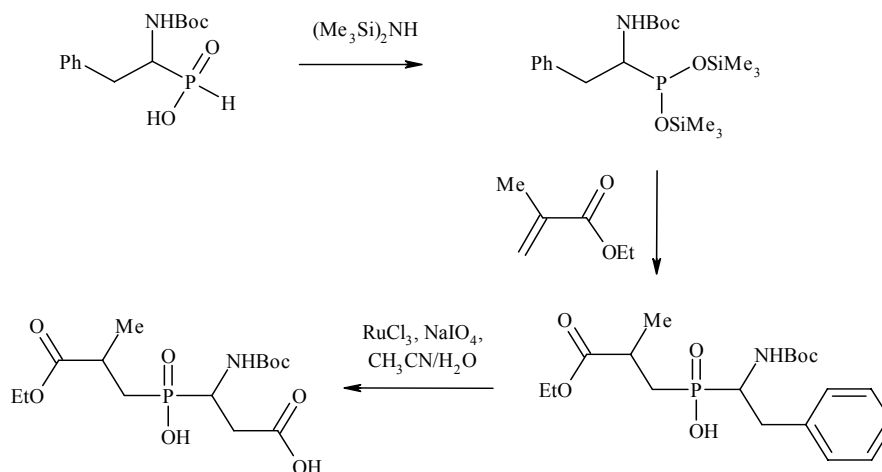
Несмотря на общий характер, методология синтеза фосфиновых кислотных псевдо-пептидов, представляющая присоединение силиловых эфиров α -аминофосфонистых кислот к соответствующим образом α -замещенным акрилатам имеет ряд существенных недостатков.

Построение аминокислотного блока для последующего синтеза пептида представляет собой четырех- и более стадийный процесс [8,9], обусловленный постановкой и снятием защитных групп на атомах фосфора {например, $\text{PCH}(\text{OEt})_2$ } и азота (N-Cbz).

В свою очередь, процедура присоединения аминокислотной компоненты в виде силилового эфира к акрилатам имеет ограничения при построении сложных аминокислотных “билдинг блоков”. Например, попытки получить фосфиновый псевдо-AspAla-дипептид присоединением триметилсилиловых эфиров аминокислотного аналога аспарагиновой кислоты к этиловому эфиру метакриловой кислоты оказались безуспешными [19].

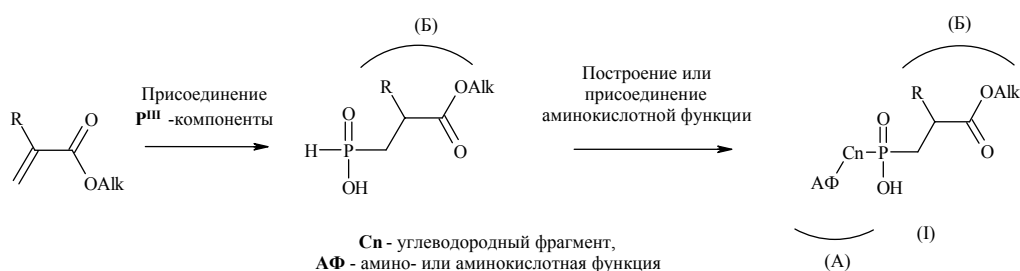


Поэтому Yiotakis A. с соавторами [19] вынуждены были присоединить силиловый эфир аминокислотного аналога фенилаланина к этиловому эфиру метакриловой кислоты с последующим окислением ароматического кольца, т.е. использовать фенильную группу как своеобразный синтон кислотной функции.

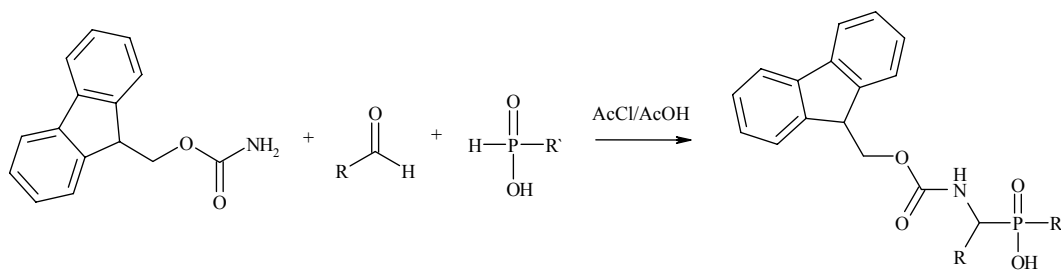


Аналогичным путем был получен и глутаминовый аналог - фосфиновый псевдо-GluAla-дипептид [19].

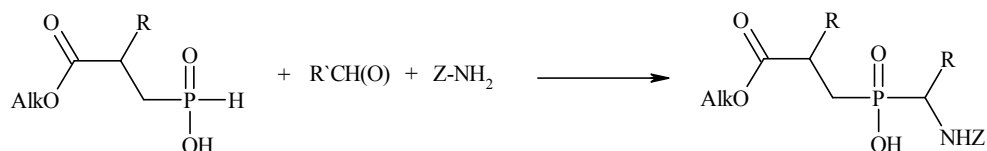
В этой связи актуальным направлением исследований может быть развитие альтернативных методов конструирования фосфиновых кислых псевдо-пептидов. Исследования, посвященные другой идеологии синтеза, заключающиеся в *обратном построении* целевой молекулы псевдо-пептида (I) – первоначальном присоединении P^{III} -фосфорной компоненты к соответствующим α -R-замещенным акрилатам с образованием фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер (Б) аминокислоты с последующим присоединением или построением амино- или аминокислотной функции и образованием фосфорильного аналога соответствующей аминокислоты (А), были бы полезны для развития новой методологии синтеза фосфиновых псевдо-пептидов.



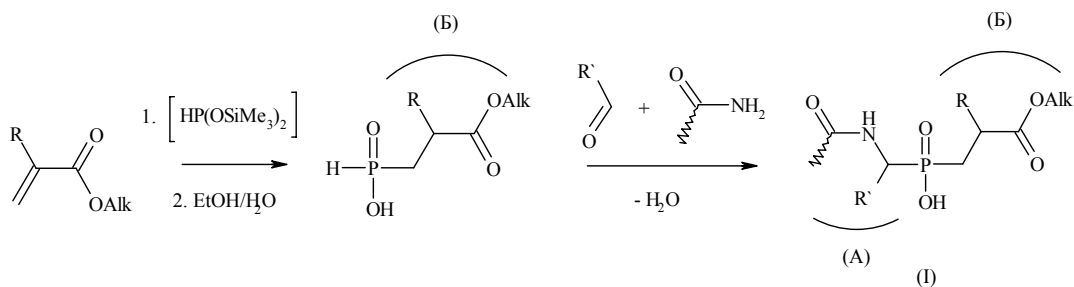
В этом плане весьма полезна процедура синтеза N-Fmoc-защищенных аминфосфиновых кислот взаимодействием флуоренилметилкарбамата, алкилфосфонистых кислот и карбонильных соединений в смеси уксусной кислоты и ацетилхлорида, предложенная Иотакисом А. с сотрудниками [45].



Для развития данной методологии в синтезе псевдо- α, α' -дипептидных молекул необходим поиск процедуры синтеза N-защищенных α -аминофосфиновых кислот с участием фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер соответствующей аминокислоты, амидов или алкилкарбаматов и карбонильных соединений [66-68].



Для развития данной методологии синтеза псевдо-дипептидов необходимо провести исследования силиловых эфиров кислот трехвалентного фосфора, особенно гипофосфористой кислоты, способных вступать в различные превращения по типу реакций Арбузова, Абрамова, Михаэля-Пудовика, Кабачника-Филдса и др., в том числе присоединяться к акриловым производным, что является особенно важным при построении структурного изостера природной аминокислоты. Силиловые эфиры гипофосфористой кислоты в этом отношении являются прекрасными реагентами, способными в мягких условиях присоединяться к соответствующим образом α -замещенным акриловым эфирам с образованием функционально замещенных силилфосфонитов, содержащих структурный изостер соответствующей аминокислоты. Мягкий алкоголиз силилфосфонитов дает фосфонистые кислоты, амино- или амидоалкилирование которых позволяет получить соответствующие α -аминофосфиновые кислоты – структурные изостеры соответствующих α, α' -дипептидов.



Поиск мягкой процедуры построения N-защищенной α -аминофосфорильной функции является актуальной задачей, открывающей доступ к широкому ряду фосфиновых кислых псевдо-пептидов и позволяющей сохранить эфирные группы и другие кислотонестойкие функции, что может быть важно для дальнейшего пептидного построения. Новая методология синтеза псевдо- α, α' -дипептидов позволит распространить этот подход для синтеза изостеров пептидов, образованных β -амино- и γ -аминокислотами, в том числе ГАМК, а также моноаминодикарбоновыми кислотами, например, аспарагиновой или глутаминовой кислотами.

Основная область применения фосфиновых псевдо-пептидов касается фундаментального и практического аспекта ингибирования отдельных групп ферментов, которые в основном представляют два класса каталитических белков: лигазы и гидролазы, в частности металло-зависимой протеазы. Кроме того, эти ферменты могут катализировать соответственно, формирование или расщепление амидной связи в активированном ионе металла процессе, который протекает через тетракоординированное переходное состояние углерода.

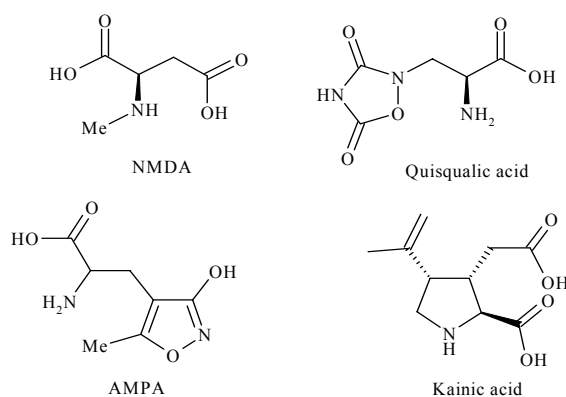
Фосфиновые кислые псевдо-пептиды имитируют фундаментальные структурные особенности тетракоординированного переходного состояния. Во-первых, псевдо-дипептиды содержат аминокислотные фрагменты вокруг фосфорильного центра, которые должны соответствовать специфике ферментативных связывающих “карманов”. Во-вторых, центральная гидроксифосфиновая $\{C-P(O)(OH)-C\}$ группа имеет тетраэдрическую форму и имитирует геометрию и распределение электронов “дионового” промежуточного продукта, например, в процессе пептидного гидролиза. В-третьих, фосфиновая кислота может образовать комплекс с центральным ионом металла и блокировать его каталитическую функцию. Поэтому, фосфиновые дипептидные изостеры широко признаны как обратимые, конкурентные ингибиторы многих ферментов [5, 6, 33, 69].

Методы синтеза фосфиновых аминокарбоновых кислот.

Методам синтеза и свойствам аминокислот посвящено большое количество работ синтетического, физико-химического и биологического плана, достаточно много публикаций обзорного характера, в ряду которых следует выделить работы Кухаря В.П. [2], Майера Л. [3], а также издание книги, содержащей ряд интересных обзорных работ в этой области под общей редакцией Kukhar V.P. и Hudson H.R. [5]. Большое число публикаций обзорного характера в области синтеза и свойств аминокислот позволяет в настоящем обзоре попытаться акцентировать внимание только на определенном типе фосфорсодержащих аминокислот, которые являются фосфорильными аналогами моноаминодикарбоновых кислот, интерес к которым обусловлен их физиологической

активностью в качестве лигандов глутаматных рецепторов, определяющих процессы передачи и переработки информации в центральной нервной системе, что важно для предупреждения и лечения болезней Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и других нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, а также для процессов обучения и памяти [70,71].

L-Глутамат - главный возбуждательный нейромедиатор в мозгу млекопитающих, играет основную роль во многочисленных процессах нервной системы, а также в патофизиологических нарушениях, таких как нейродегенеративные процессы и эпилепсия. Действие глутамата проявляется через гетерогенную семью двух главных типов рецепторов: ионотропных (iGluR) и метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR). Ионотропные глутаматные рецепторы (iGluR) проявляют быстрые синаптические ответы через “ligand-gated” ионные каналы, метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) возбуждающих аминокислот соединены с внутриклеточными мессенджерными системами через G-белки и играют модулирующую роль в синаптической передаче [70,71].



Ключевые подтипы ионотропных глутаматных рецепторов центральной нервной системы млекопитающих названы в соответствии с известными экзогенными агонистами, например, N-метил-D-аспартат (NMDA), каиновая кислота, квискваловая кислота, 2-амино-3-(5-метил-3-изоксазол-4-ил)пропионовая кислота (AMPA).

NMDA - наиболее интенсивно изучаемый рецептор, что обусловлено открытием полезных и интересных свойств известных селективных антагонистов NMDA, таких как 2-амино-5-фосфоновалериановой кислоты (AP5), 2-амино-7-фосфогептановой кислоты (AP7), 4-(3-фосфонопропил)-2-пиперазинкарбоновой кислоты (CPP), цис-4-фосфометил-2-пиперидинкарбоновой кислоты (CGS 19755) и других, обладающих сильными противосудорожными свойствами и защитными свойствами против индуцированных ишемией нарушений мозга.

В значительной степени основателем направления исследований ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов и связанных с ним проблем медико-биологического и синтетического характера является профессор Jeffrey C. Watkins, начавший исследования моноаминодикарбоновых кислот в шестидесятых годах в Австралийском Национальном

Университете, впервые синтезировавший CPP [72] и оптические формы N-алкил-аспарагиновой (например, N-метил-D-аспартат) и глутаминовой кислот и их аналогов [73] и основавший фирму “Tocris Cookson” в английском Бристоле.

Замена карбоксильной $C(O)OH$ группы в молекуле аминокислоты фосфонатным $P(O)(OH)_2$ фрагментом является наиболее известным и плодотворным ключом для построения молекул структурных фосфоизостеров природных аминокислот. Этот подход приводит к большому числу α -аминофосфоновых кислот, проявляющих разнообразную физиологическую активность [2, 3, 5].

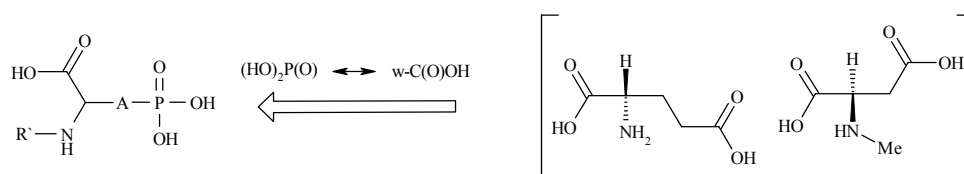
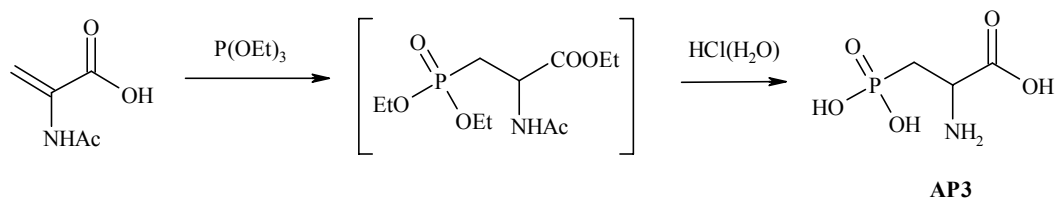


Рис.1. ФА-кислоты – ω -монофосфорильные аналоги моноаминодикарбоновых кислот.

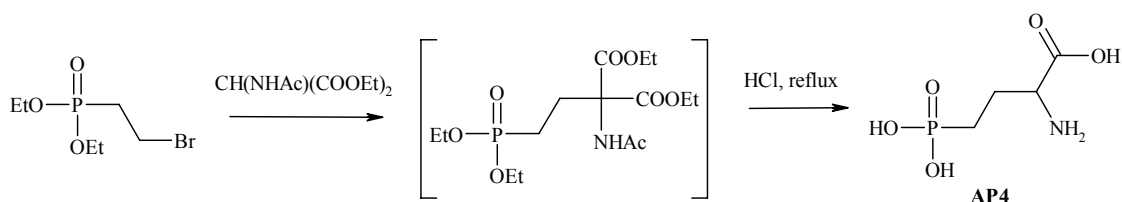
Замена ω -карбоксильной функции кислым фосфорильным фрагментом в молекуле моноаминодикарбоновых кислот (аспарагиновой, глутаминовой) приводит к оригинальному типу аминокислот (рис.1).

В этой части обзора сделана попытка представить некоторые методы синтеза ω -фосфорильных аналогов моноаминодикарбоновых кислот, тип соединений, которые можно назвать фосфорсодержащими α -аминокарбоновыми (ФА) кислотами (рис.1).

Методология синтеза фосфорсодержащих α -аминокарбоновых кислот первоначально строилась на пионерской работе [74], посвященной синтезу ω -фосфоновых аналогов аспарагиновой и глутаминовой кислот. Присоединение триэтилфосфита к α -ацетамидоакриловой кислоте (N-защищенный дегидроаланин), и последующий гидролиз продукта присоединения, α -(N-ацетил)амино-фосфонопропионового эфира, приводят к фосфоновому аналогу аспарагиновой кислоты – 2-амино-3-фосфонопропионовой кислоте (AP3).



В этой же работе опубликован синтез гомолога – фосфонового аналога глутаминовой кислоты (AP4) путем алкилирования ацетамидомалонового эфира 2-бромэтилфосфонатом, который проходит достаточно хорошо и приводит после кислотного гидролиза продукта алкилирования к образованию 2-амино-4-фосфономасляной кислоты (AP4) [74].

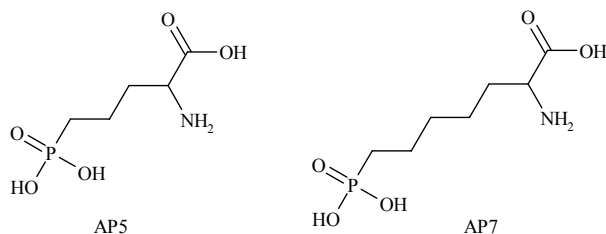


Такой подход стал во многом общим для синтеза большого числа ω -фосфоновых α -аминокарбоновых кислот, однако, использование в этой процедуре 3-бромпропилфосфоната и его гомологов встретилось со значительными трудностями как в синтезе самих ω -галогеналкилфосфонатов, так и при использовании их в качестве алкилирующих соединений [75]. Тем не менее, появление высоких противосудорожных, противосудорожных, антигипоксических и других полезных свойств, характерных для этого типа аминокислот [76-79], определило необходимость исследования развития методологии синтеза ω -фосфорильных аналогов и гомологов аспарагиновой, глутаминовой кислот – фосфорсодержащих α -аминокарбоновых (ФА) кислот. Несмотря на появление публикаций биологического характера ФА-кислот, достаточно длительное время в литературе отсутствовали данные, содержащие удовлетворительные экспериментальные условия синтеза 3-галогенпропилфосфонатов и их ближайших аналогов, а также условия синтеза 2-амино-5-фосфоновалериановой кислоты (AP5), которая проявила очень высокие свойства в качестве антагониста N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов [76-79].

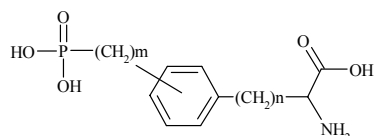
Синтез этих соединений, а также ряда структурных аналогов природных аминокислот, базируется на использовании ω -галогеналкилфосфонатов в качестве ключевых полупродуктов. Синтетические подходы к ω -галогеналкилфосфорильным соединениям заложены в работе Косолапова Г.М. [80], посвященной синтезу диэтилового эфира 2-бромэтилфосфоновой кислоты взаимодействием триэтилфосфита с четырьмя эквивалентами 1,2-дибромэтана [80]. Однако, он сообщил, что процедура взаимодействия триэтилфосфита с пятикратным избытком 1,3-дибромпропана не позволяет выделить аналог – диэтиловый эфир 3-бромпропилфосфоновой кислоты. В то же время, гидролиз остатка реакционной массы после удаления непрореагировавшего 1,3-дибромпропана в бромистоводородной кислоте дал 3-бромпропилфосфоновую кислоту [81]. На основании последующих исследований этот факт сейчас можно объяснить образованием циклического продукта – 1,2-оксафосфолана, гидролиз которого в бромистоводородной кислоте также приводит к образованию 3-бромпропилфосфоновой кислоты. Пудовик А.Н. с соавторами [82] впервые обнаружили образование циклических 1,2-оксафосфоланов при взаимодействии триалкилфосфитов и α,ω -дигалогеналканов, которые были выделены и охарактеризованы. Однако, эти исследования не привели к созданию метода синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений.

Ornstein P. предложил синтез диэтил 3-бромпропилфосфоната путем фосфорилирования 3-бромпропилового спирта с предварительной защитой спиртовой группы, последующим удалением защитной тетрагидропиранильной функции и бромированием фосфонопропионового спирта [83]. Последующее присоединение аминокислотной функции и кислотный гидролиз продукта алкилирования приводит к целевой 2-амино-5-фосфоновалериановой кислоте (AP5). Однако, это заметно удлиняет общий процесс, что сказывается на выходе как бромиды, так и целевой аминокислоты.

Хороший результат дала одностадийная процедура нагревания триалкилфосфита с очень большим (20-кратным) избытком 1,3-дибромпропана [75]. Положительный эффект большого избытка α,ω -дигалогеналкана по отношению к фосфорилирующему агенту позволил предложить процедуру с созданием эффективного большого избытка α,ω -диэлектрофила, используя прием добавления фосфорилирующего агента к кипящему α,ω -дигалогениду [84], т.е. в условиях, близких к осуществлению реакции Арбузова, фактически не используя необходимого огромного избытка α,ω -дигалогеналкана. Удобный общий метод синтеза ω -галогеналкилфосфонатов [84] открывает возможность получения ряда ω -фосфоновых α -аминокарбоновых (ФА) кислот, например, 2-амино-5-фосфоновалериановой (AP5) и 2-амино-7-фосфогептановой кислот (AP7), антагонистов N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов с достаточно хорошими выходами в соответствии с идеологией синтеза, изложенной ранее [74] для получения 2-амино-4-фосфономасляной кислоты (AP4).

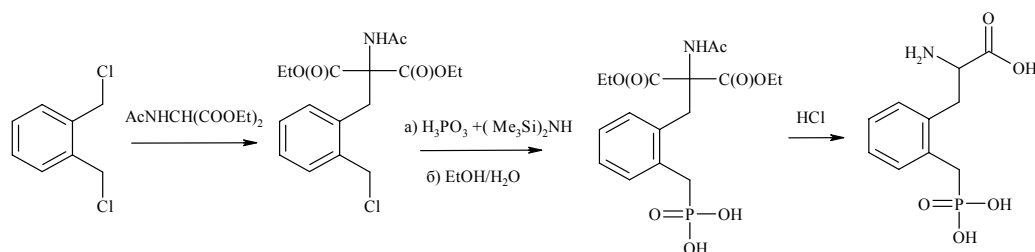


В девяностых годах в литературе появились данные о синтезе ФА кислот с модификацией углеводородного фрагмента “канонической молекулы”, с введением в углеводородную цепочку неопредельной связи, ароматического, циклического или гетероциклического фрагментов. В этом плане надо отметить работы “Warner-Lambert Company”, посвященные синтезу и свойствам ФА кислот, содержащих ароматический фрагмент. Был синтезирован достаточно большой ряд соединений с различной комбинацией длины углеводородных фрагментов ($m, n = 0-3$) и их расположением (o-, m-, p-) на ароматическом кольце [85].

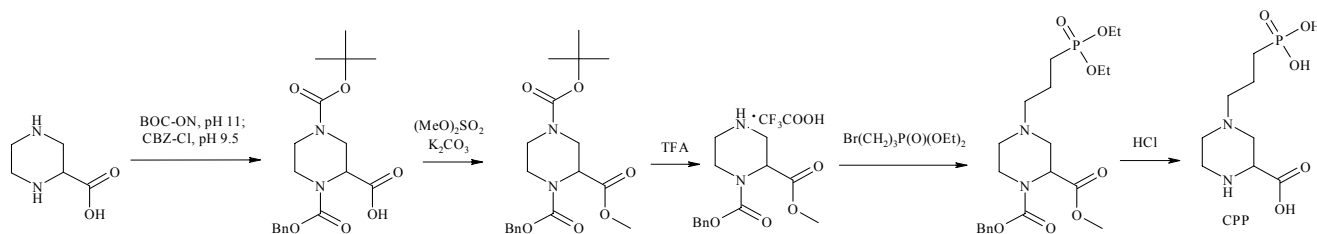


При этом фосфорилирование ароматического кольца с целью синтеза трудно доступных аминокислот этого ряда с атомом фосфора, находящимся непосредственно на ароматическом кольце ($m=0$), проводили с помощью диэтилфосфита в присутствии тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) [85].

В качестве примера изменения установившейся идеологии синтеза можно привести синтез о-фосфометилфенилаланина, процедура получения которого и значительные противосудорожные свойства впервые описаны в работе [86]. Был осуществлен обратный порядок построения молекулы – первоначально провели присоединение аминокислотной функции (в виде ацетамидомалонового фрагмента), затем осуществили фосфорилирование, причем фосфорилирующий агент трис(триметилсилил)фосфит генерируется *in situ* в реакционной смеси при нагревании смеси фосфористой кислоты и о-хлорметил-бензилацетамидомалонового эфира в гексаметилдисилазане.

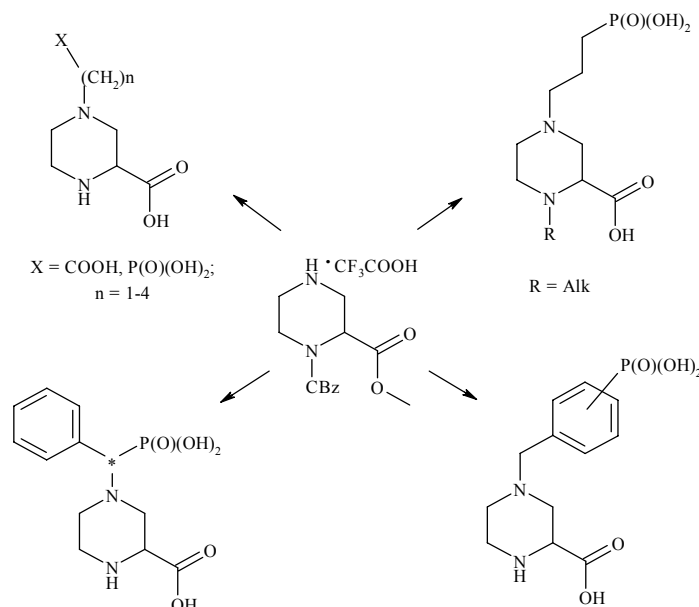


В качестве примера введения гетероциклического фрагмента в “каноническую” молекулу фосфорсодержащей аминокислоты следует привести одно из наиболее интересных соединений в ряду ФА-кислот – 4-(3-фосфопропил)-2-пиперазинкарбоновую кислоту (СРР), оригинальный синтез которой включал как ключевую стадию гетерогенное алкилирование 3-бром-2-пропенилфосфонатом 2-пиперазинкарбоновой кислоты в щелочной среде [72]. Однако, в препаративном плане этот синтез был далеко не лишен недостатков, которые позднее попытались устранить путем селективного алкилирования в N^4 -положение пиперазиновой кольцевой системы с предварительным хелатированием медью α -аминокислотной функции, тем не менее, выход СРР и в этом случае был невысок [87].



Поэтому был разработан альтернативный подход к синтезу СРР и его аналогов с предварительной последовательной селективной защитой N^4 -(BOC) и N^1 -(CBz)-положений пиперазинового цикла соответственно при pH 11 и pH 9.5 в водном диоксане [87].

Последующая этерификация карбоксильной функции диметилсульфатом в ацетоне с селективным снятием N⁴-BOC-защиты приводит к образованию с хорошими выходами универсального синтона – TFA-соли метилового эфира N¹-бензилоксикарбонил-2-пиперазинкарбоновой кислоты, который является основой синтеза не только CPP [87], но и широкого ряда различных аналогов этой аминокислоты, как было показано исследованиями “Warner-Lambert Company”[88].

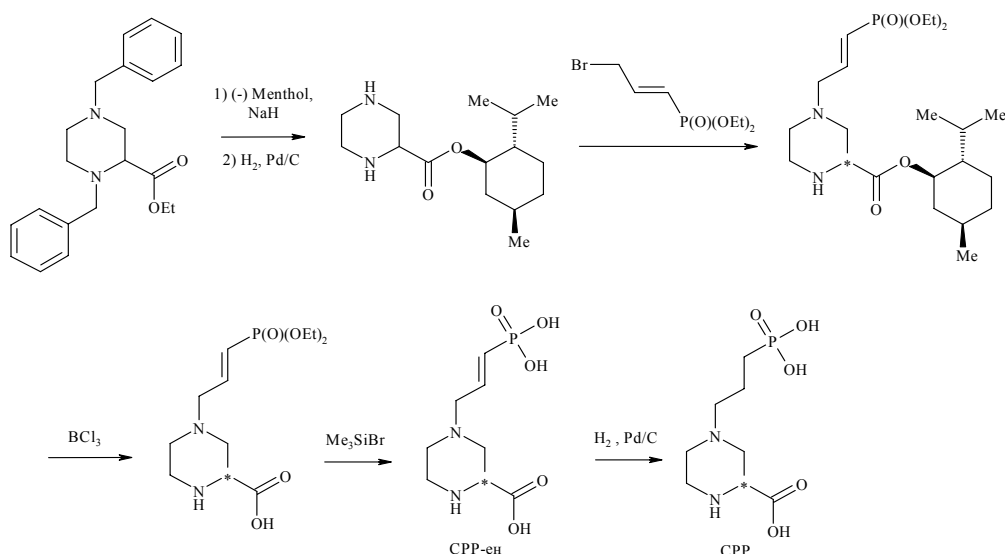


Стереоселективность ионотропных глутаматных рецепторов часто неожиданна и окончательно не изучена, поэтому для полного исследования аминокислоты необходимо иметь обе оптические формы исследуемого соединения. В ряду синтезированных аналогов CPP многие соединения проявляют свойства антагонистов NMDA рецептора, тем не менее, лидером среди этих аминокислот остается CPP и его ненасыщенный аналог - (*E*)-4-(3-фосфонопроп-2-енил)пиперазин-2-карбоновая кислота (CPP-ен).

В этой связи следует привести работу исследовательского центра швейцарской компании “Sandoz” (при участии Olverman H.J. и Watkins J.C.), посвященную синтезу обеих оптических форм CPP и CPP-ен [89].

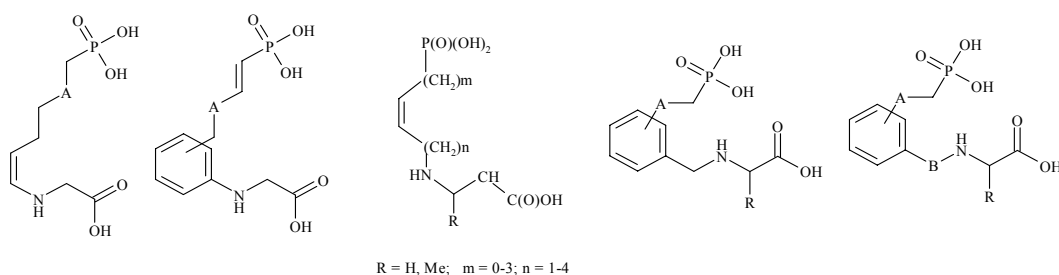
Ключевая стадия синтеза энантиомеров состоит в фракционной кристаллизации диастереомерных метиловых эфиров N,N'-дибензилпиперазин-2-карбоновой кислоты, которые были получены переэтерификацией этилового эфира и хорошо отделялись в виде гидрохлоридов. Гидрогенолиз N-бензильных групп дает с хорошими выходами диастереомерные метиловые эфиры 2-пиперазинкарбоновой кислоты с R- или S-конфигурацией α-углеродного центра. Последние алкилировались преимущественно в N⁴-положение пиперазинового цикла 3-бром-1-пропенилфосфонатом в мягких условиях без

рацемизации, давая желаемые триэфиры, однако, попытка кислотного гидролиза этих эфиров привела к частично рацемизованным аминокислотам.



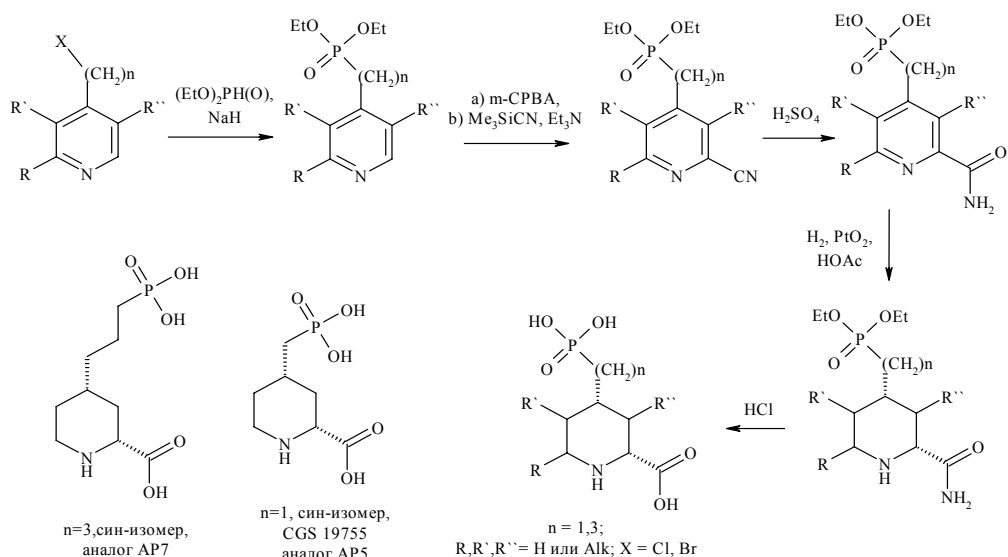
Для решения этой проблемы триэфиры первоначально обрабатывались раствором треххлористого бора в хлористом метиле для удаления эфирной ментильной группы на холоду и затем триметилбромсиланом также на холоду с целью деэтерификации фосфоновой функции. Выделение энантиомеров CPP-ен и последующее восстановление двойной связи с хорошими выходами приводит к энантиомерам CPP [89]. Результаты биологических экспериментов на корковых мембранах мозга крыс, представленные в этой работе, показали большую (~ в 15 раз) активность D-энантиомера по сравнению с L-энантиомером в качестве антагонистов NMDA рецепторов как для CPP, так и для CPP-ен, причем было обнаружено, что ненасыщенный аналог CPP-ен активнее CPP в 3-5 раза, как в форме L-энантиомера, так и в виде D-антипода [23].

С целью изучения влияния энтропийных и стерических факторов на NMDA рецептор в компании “Warner-Lambert Company” был синтезирован ряд N-(фосфоалкил)- и N-(фосфоарил)глицин и -аланин производных как своеобразных конформационно нежестких аналогов CPP-ен и CPP [90].



Однако, наиболее сильные антагонисты NMDA рецептора из исследуемых соединений в этом ряду (m=n=1; m=0, n=2) уступали как минимум на порядок в эффективности CPP. Тем не

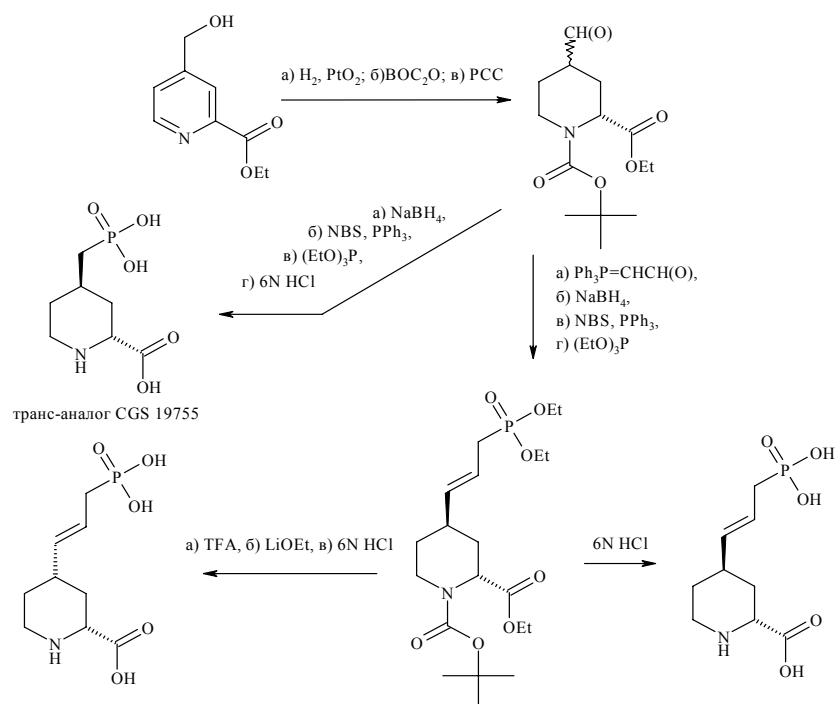
менее, поиск антагонистов NMDA рецептора среди фосфорсодержащих аминокислот, содержащих гетероциклический фрагмент, привел к открытию *цис*-4-(фосфонометил)пиперидин-2-карбоновой кислоты, мощного NMDA антагониста, одновременно компаниями “Ciba-Geigy AG” (запатентован под шифром CGS 19755) [91-93] и “Eli Lilly & Company” [94, 95].



Стратегия синтеза аналогов CGS 19755 с определенной конфигурацией заместителей относительно азот-содержащего циклического фрагмента базируется на том факте, что пиперидиновые производные, ацилированные N-Ас или N-Вос защитными группами, существуют преимущественно в виде транс-изомеров, в ряду N-незащищенных пиперидиновых производных преобладает *цис*-форма.

Синтез 4-фосфоалкил-пиперидин-2-карбоновых кислот с *цис*-конфигурацией заместителей во втором и четвертом положениях осуществили из 4-пиколилхлоридов или 4-(3-галогенпропил)пиридинов в качестве исходных соединений, фосфорилирование которых проводили натриевой солью диэтилфосфита в толуоле. Образовавшиеся 4-[(диэтилфосфо)алкил]пиридины конвертировали в соответствующие N-оксиды после обработки *m*-хлорпербензойной кислотой и затем смесью триметилсилилцианида в присутствии триэтиламина в соответствующие α -нитрилы. Для получения *цис*-конфигурации целевых фосфоновых аминокислот образовавшиеся 2-циано-4-[(диэтилфосфо)алкил]пиридины селективно гидролизировались концентрированной серной кислотой с образованием соответствующих карбоксамидов, гидрирование которых над двуокисью платины в уксусной кислоте приводит к амидам 4-[(диэтилфосфо)алкил-пиперидин-2-карбоновой кислоты с *цис*-конфигурацией заместителей во втором (карбоксамидная группа) и четвертом (диэтоксифосфинилалкильный заместитель) положениях. Последующий гидролиз в соляной кислоте приводит к целевым *цис*-4-фосфоалкил-пиперидин-2-карбоновым кислотам.

Синтез аналогов CGS 19755 с цис- и транс-конфигурацией выше названных заместителей осуществили из этилового эфира 4-гидроксиметил-пиридин-2-карбоновой кислоты [93].

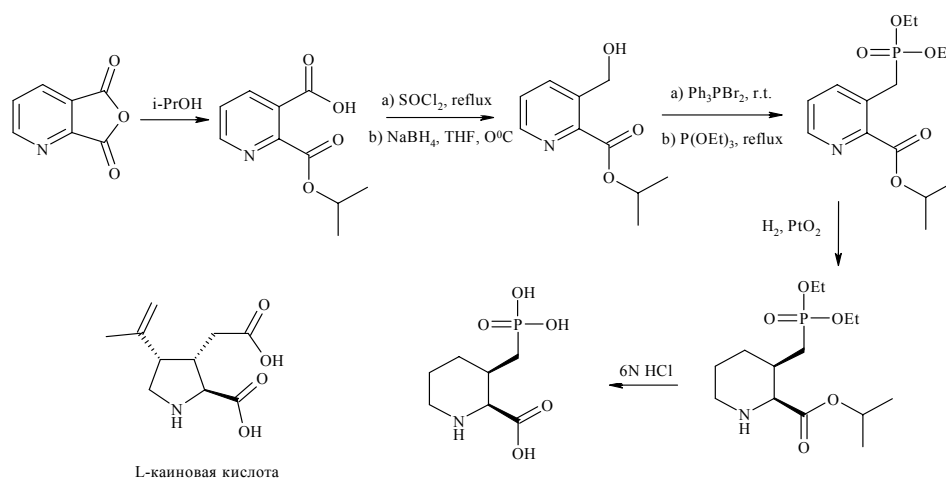


Гидрирование исходного пиридин-2-карбонового эфира над двуокисью платины в уксусной кислоте и N-Вос-защита образовавшегося пиридина по атому азота ди-(трет-бутил)дикарбонатом с последующим окислением пиридиinium хлорохроматом (PCC) приводит к образованию 4-формил-пиперидина. Последний является ключевым интермедиатом синтеза аналогов и гомологов CGS 19755 с транс-конфигурацией карбонового и алкилфосфонового фрагментов относительно пиперидинового цикла. Наличие N-Вос защиты определяет транс-конфигурацию пиперидиновых производных, которые путем цепочки превращений, представленных на схеме, трансформированы в “противоположный” аналог CGS 19755 – 4-(фосфонометил)пиперидин-2-карбоновую кислоту с анти- конфигурацией заместителей во втором и четвертом положениях пиперидинового цикла. Более длинный гомолог был синтезирован как в виде транс-, так и в виде цис-изомера, первоначальное удлинение углеводородного фрагмента в четвертом положении пиперидинового цикла проводилось взаимодействием

N-BOC-2-этоксикарбонил-4-формилпиперидина с (формилметил)трифенилфосфораном, которое приводит к соответствующему α,β -ненасыщенному альдегиду, который был превращен после обработки боргидридом натрия в соответствующий аллиловый спирт. Последний был бромирован смесью N-бромсукцинимид и трифенилфосфина (с образованием трифенилдибромфосфорана *in situ*) и образовавшийся бромид был фосфорилирован с помощью триэтилфосфита в фосфоновый эфир, который был гидролизован с образованием транс-изомера 4-(3-фосфонопроп-1-енил)пиперидин-2-

карбоновой кислоты. Тот же фосфоновый эфир может быть трансформирован в аналог этой аминокислоты с син(цис)-конфигурацией путем превращения первоначально в свободный амин обработкой трифторуксусной кислотой на холоду в хлористом метиле, что способствует образованию син(цис)-конфигурации. Последующая поэтапная деэтерификация карбоксильного и фосфонового фрагментов молекулы дает цис-изомер 4-(3-фосфонопроп-1-енил)пиперидин-2-карбоновой кислоты.

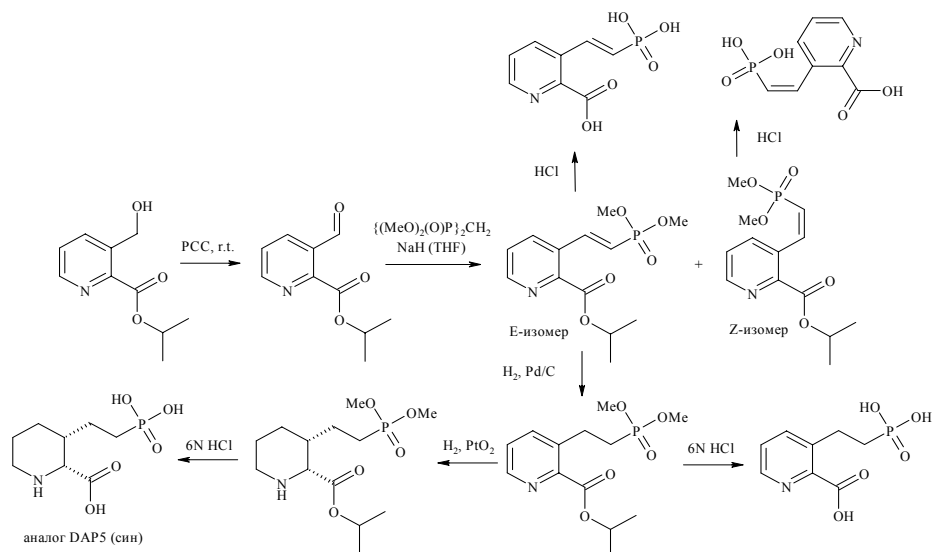
Синтез 3-замещенных пиперидин-2-карбоновых кислот был осуществлен и опубликован “Eli Lilly & Company” [94, 95]. Эти соединения можно рассматривать как аналоги L-каиновой кислоты – одного из известных агонистов глутаматных рецепторов, своеобразного циклического аналога глутаминовой кислоты, содержащего в молекуле фрагмент пролина.



Ключевой интермедиат синтеза – изопропиловый эфир 3-гидроксиметилпиперидин-2-карбоновой кислоты был получен из хинолинового ангидрида путем раскрытия ангидридного цикла изопропанолом с последующим хлорированием и получением 3-хлоркарбонил-2-изопропилкарбонилпиперидина. 3-Хлорангидрид 2-изопропилового эфира хинолиновой кислоты без выделения обрабатывали боргидридом натрия с выделением 3-гидроксиметил-производного пиперидин-2-карбонового эфира. Образовавшийся спирт обрабатывали трифенилдибромфосфораном и конвертировали в первичный бромид, который фосфорилировали с помощью триэтилфосфита и после гидрирования изопропилового эфира 3-(диэтоксифосфометил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты над двуокисью платины и гидролиза выделили целевую цис-3-фосфометил-пиперидин-2-карбоновую кислоту – циклический фосфоновый аналог глутаминовой кислоты.

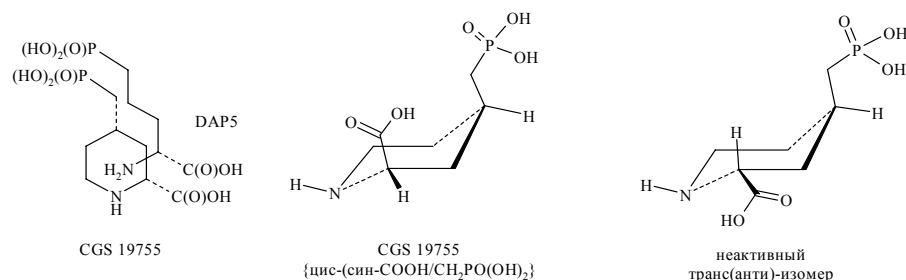
Другой гомолог – цис-3-(2-фосфоэтил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту синтезировали также из изопропилового эфира 3-гидроксиметилпиперидин-2-карбоновой кислоты, окисление которого пиперидиниум хлорохроматом (PCC) дает соответствующий альдегид.

Реакция этого альдегида с натриевой солью метилendifосфоната приводит к смеси Е- и Z-винилфосфонатов (9:1), которые были гидролизованы с образованием соответствующих кислот.



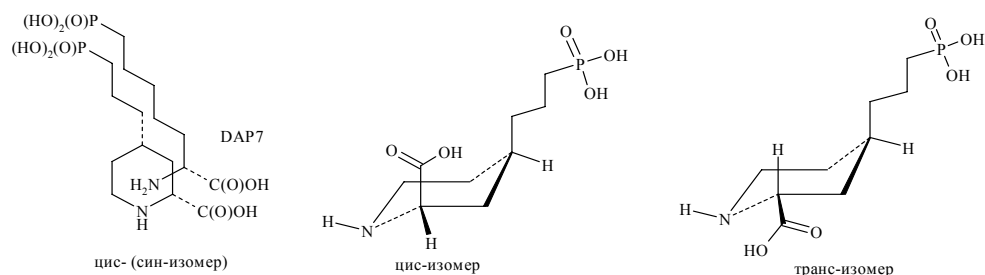
Каталитическое гидрирование над Pd/C двойной связи Е-изомера с последующим гидрированием над PtO₂ с образованием соответствующего 2,3-дизамещенного пиперидина, кислотный гидролиз которого дает целевую цис-3-(2-фосфоноэтил)-пиперидин-2-карбоновую кислоту – аналог DAP5 [94, 95].

Необходимо отметить, что поиск антагонистов NMDA рецептора в ряду фосфоновых аминокислот базировался на структурной аналогии исследуемого типа соединений со структурой ранее найденных антагонистов NMDA рецептора D-AP5, D-AP7, D-CPP. В этой связи весьма показательна высокая активность фосфоновой аминокислоты CGS 19755.



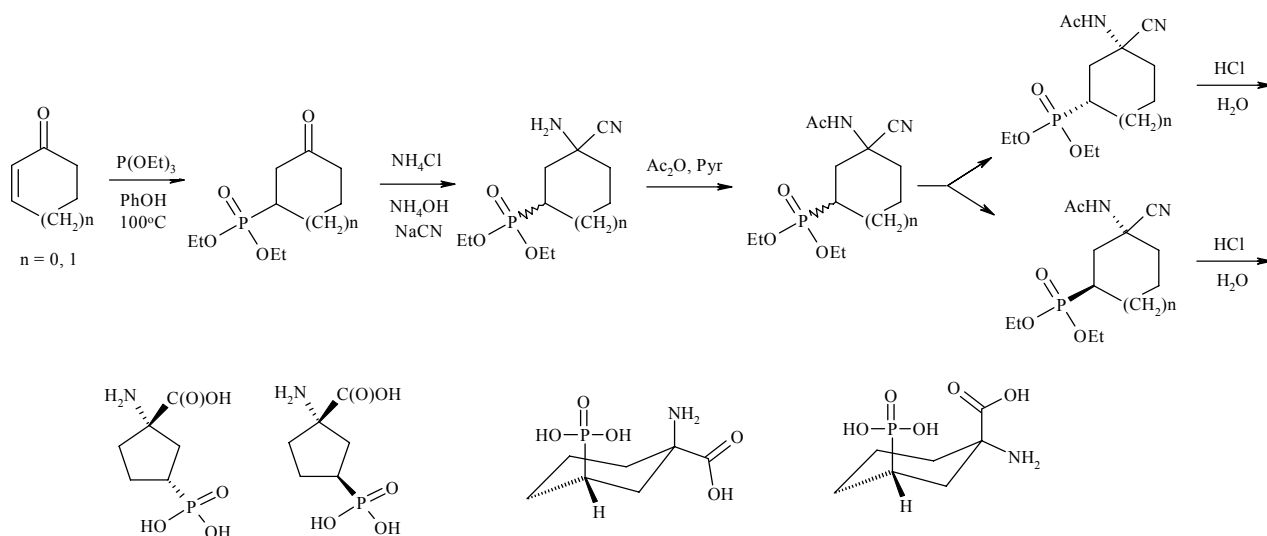
Наличие трех углеродных атома между аминокислотной и фосфоновой функциями, а также цис-конфигурация функциональных C(O)OH и P(O)(OH)₂ групп (син-ориентация относительно пиперидинового цикла) позволяет считать молекулу CGS 19755 достаточно близким структурным и конформационным аналогом DAP5, более длинный гомолог является аналогом DAP7 (пять углеродных атомов между аминокислотной и фосфоновой функциями и син-ориентация карбоксильного и алкилфосфорильного фрагментов).

Основная причина, которая определяет значительное снижение противосудорожных свойств нециклических NMDA- антагонистов (DAP5, DAP7), заключается в очень низкой проницаемости этих аминокислот через гематоэнцефалический (blood-brain) барьер.



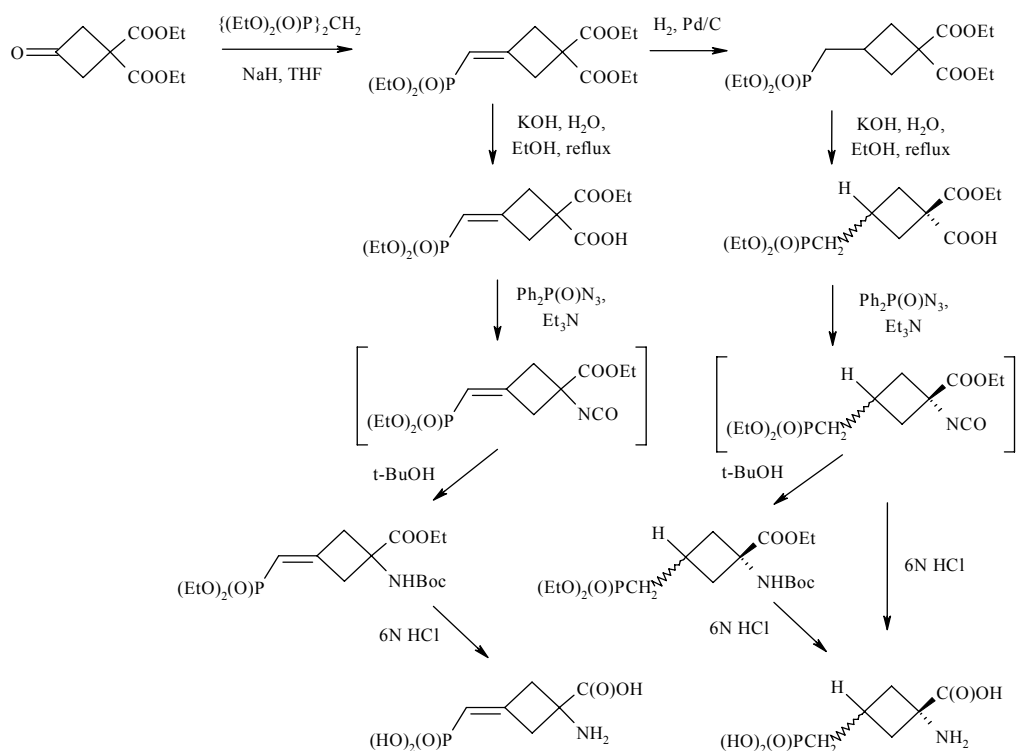
Введение пиперазинового (CPP) или пиперидинового (CGS 19755) циклов в исходную молекулу (AP5, AP7) увеличивает липофильность молекулы и, вероятно, способствует улучшению проницаемости этих аминокислот через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, способствует увеличению свойств ФА кислот, содержащих циклические фрагменты, в качестве антагонистов NMDA рецепторов в сравнении с DAP5 и DAP7.

Опубликована иная "циклическая" модификация фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот, которая заключается во внедрении фрагмента 2-амино-4-фосфономасляной кислоты (AP4) в структуру цикlopentanового и циклогексанового циклов [96]. Этот подход к синтезу конформационно жестких аналогов AP4 был осуществлен с целью поиска лигандов одного из типов глутаматных рецепторов – S-AP4-рецептора, в процессе изучения отнесенного к одному из подтипов mGlu рецепторов. Циклопентильные и циклогексильные аналоги AP4 были синтезированы из 2-циклопентен-1-она и 2-циклогексен-1-она в качестве исходных соединений соответственно. Фосфорилирование α,β -непредельных циклических кетонов проводили с помощью триэтилфосфита в расплаве фенола в соответствии с ранее описанной процедурой [97].



Рацемические 3-оксоциклопентилфосфонат ($n=0$) и 3-оксоциклогексилфосфонат ($n=1$) по реакции Штрекера с использованием хлорида аммония и цианида натрия с хорошими выходами превращают в соответствующие аминонитрилы, представляющие собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 1:1 для циклопентилфосфоната и 1:4 для циклогексанового аналога, соответственно. Ацетилирование этой смеси дает в свою очередь смесь цис- и транс-изомеров фосфорилированных N-ацетил-аминонитрилов, которые хроматографически были разделены. Кислотный гидролиз и хроматография на катионите позволила выделить чистые рацемические цис- и транс-циклопентил и –циклогексил-AP4-аналоги [96], которые показали свойства агонистов III группы метаботропных глутаматных рецепторов.

Дальнейшая циклическая модификация “канонической” молекулы фосфоновой аминокислоты (ФА) может быть представлена введением циклобутильных [98] и циклопропильных [99] фрагментов, причем, аминокислотная функция как и в предыдущем примере находится в конформационно жестком положении с атомом азота непосредственно “при цикле”, но не “завязанным” в цикл, как в случае пиперазин- и пиперидинпроизводных. Ниже представлена схема синтеза циклобутильных аналогов AP5 и AP5-ен, исходя из циклобутанона, содержащего малоновый фрагмент [98].



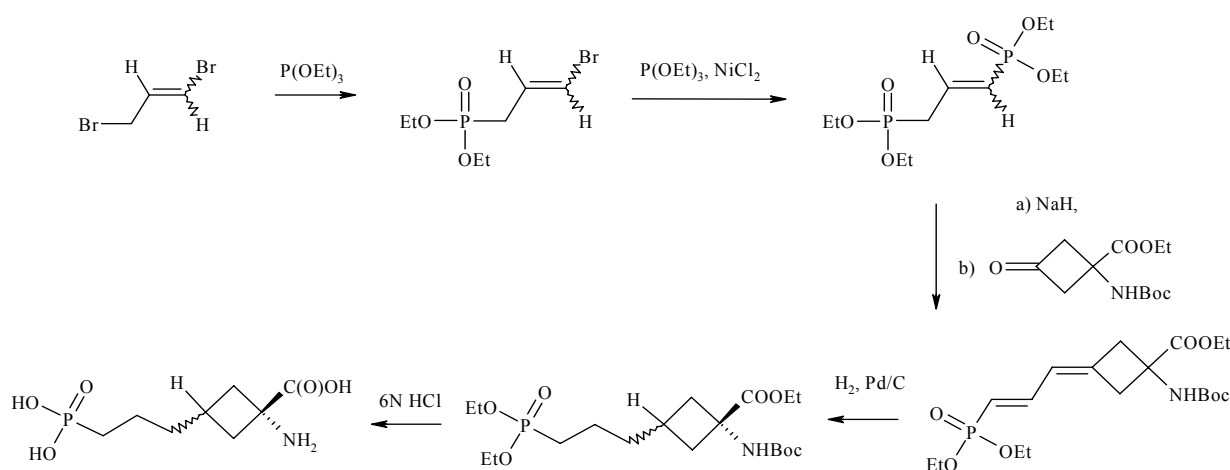
Последний взаимодействием с натриевой солью тетраэтилметилendifосфоната переведен в винилфосфонат, который может быть восстановлен с образованием соответствующего фосфоната. Оба фосфоната результате мягкого щелочного гидролиза малонового фрагмента образуют соответствующие полуэфиры, которые после взаимодействия с

дифенилфосфинилазидом и образования соответствующих изоцианатов *in situ* обрабатывались трет-бутанолом с образованием *N*-Вос защищенных эфиров аминокислот.

Последние в результате кислотного гидролиза дают целевые аналоги AP5 и AP5-ен, содержащие циклобутильный фрагмент [98].

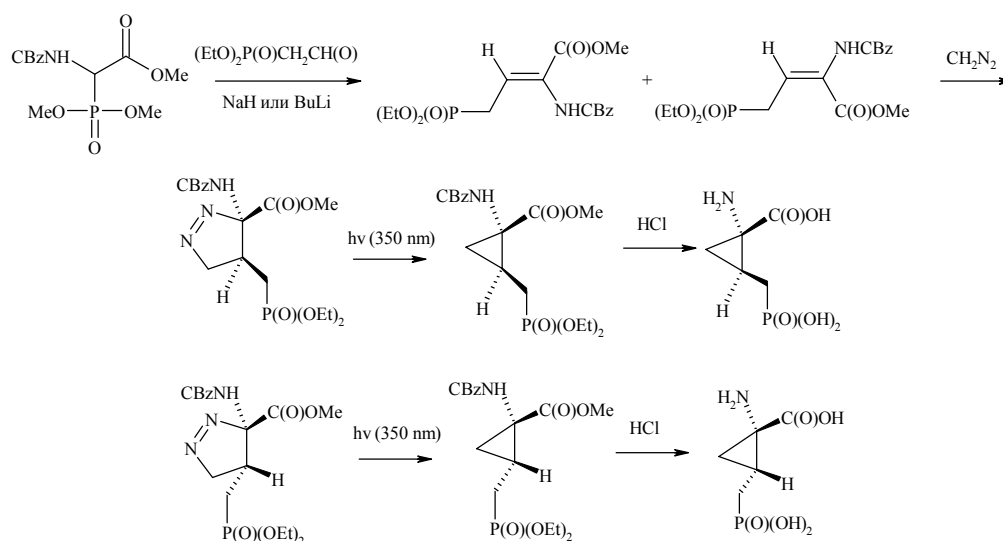
Синтез аналогов AP7, содержащих циклобутильный фрагмент, был осуществлен в соответствии с реакционной цепочкой, начиная с 1,3-дибром-1-пропена. Первоначальное фосфорилирование проводили в соответствии с классической процедурой реакции Арбузова, второе фосфорилирование по винильному фрагменту осуществили также с помощью триэтилфосфита, но в присутствии хлорида никеля. Образовавшийся бисфосфонат в результате взаимодействия с предварительно синтезированным 1-этоксикарбонил-1-трет-бутилоксикарбонил-циклобутан-3-оном дает соответствующий диенфосфонат, содержащий циклобутильный фрагмент. Вследствие достаточно заметной нестабильности последнего, его гидрогенолиз над Pd/C проводился сразу после его выделения и приводил к образованию насыщенного фосфонового аналога – 1-этоксикарбонил-1-трет-бутилоксикарбониламино-3-(3-диэтоксифосфинилпропил)циклобутана, кислотный гидролиз которого дает целевую аминокислоту – аналог AP7, содержащий циклобутильный фрагмент, в виде смеси цис- и транс-изомеров (примерно в равных соотношениях).

Исследованные ранее аналоги AP4, содержащие циклопентильные фрагменты, показали высокую активность по сравнению с циклогексильными аналогами в качестве ингибиторов передачи нервного импульса.



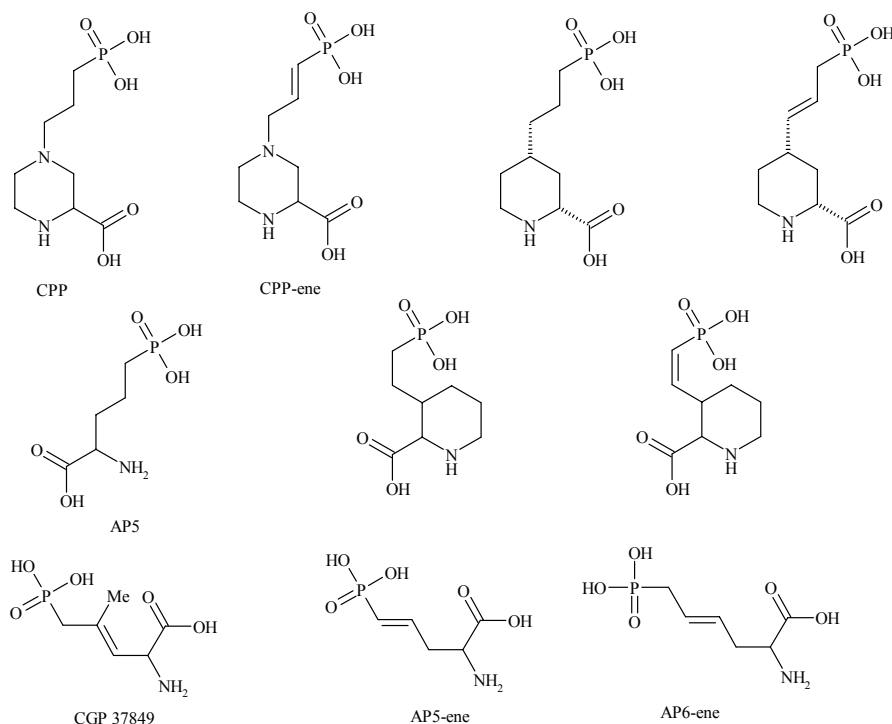
В этой связи представляет интерес синтез и исследование циклопропильных аналогов AP4. Взаимодействие коммерчески доступного триметилового эфира *N*-(бензилоксикарбонил)фосфоноглицина и диэтоксифосфоацетальдегида в условиях реакции Хорнера-Эммонса дает смесь *Z*- и *E*-изомеров метилового эфира *N*-Cbz-защитенной 4-диэтоксифосфо-2-бутеновой кислоты, которые были превращены в соответствующие

пиразолины циклоприсоединением диазометана, последние были очищены и разделены с использованием хроматографии.



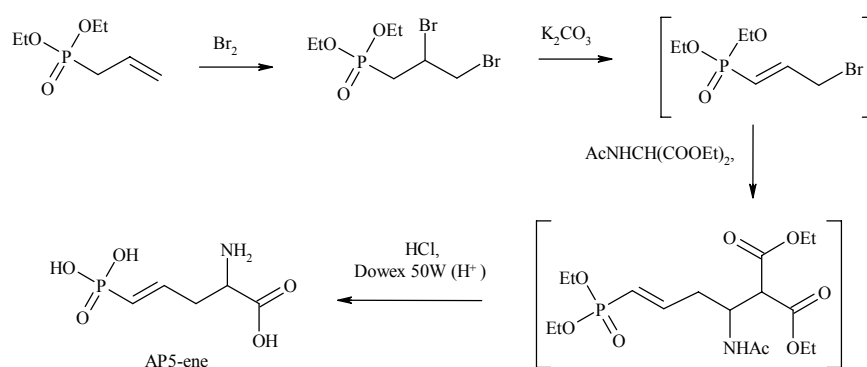
Пиразолины устойчивы термически, но фотохимически их удалось перевести в соответствующие циклопропаны, кислотный гидролиз которых дает целевые цис- и транс-2,3-циклопропилльные аналоги 2-амино-4-фосфономасляной кислоты.

В ряду фосфоновых аминокарбоновых (AP) кислот можно отметить повышение активности в качестве антагонистов NMDA рецепторов при соответствующем введении двойной связи в молекулу аминокарбоновой кислоты. Упомянувшийся выше, CPP-ен — непредельный аналог CPP эффективней насыщенного соединения в 3-5 раза в зависимости от характера теста [89].



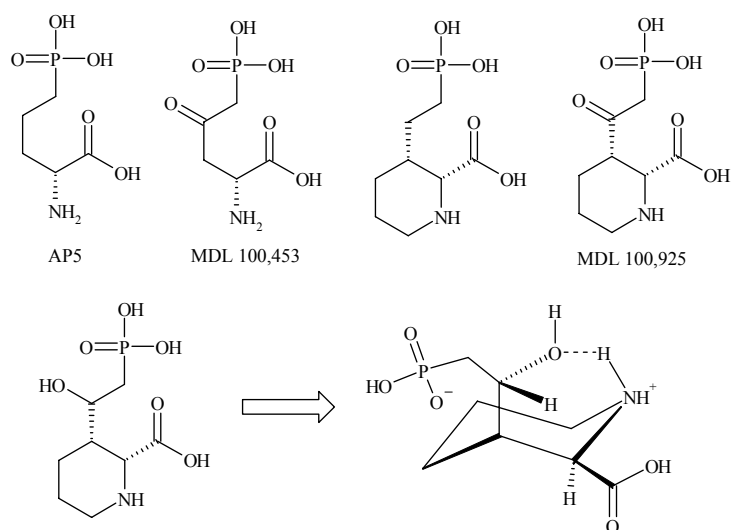
Кроме того, можно выделить высокоактивные соединения с непредельной связью в ряду аналогов CGS 19755 [93, 94] – пиперидиновых аналогов AP5 и AP7, непредельные аналоги нециклических фосоновых аминокарбоновых кислот (CGP 37849, AP5-ен, AP6-ен) [100-102].

В этой связи подход к введению в молекулу фосоновой аминокарбоновой кислоты непредельной связи путем использования в качестве алкилирующего агента 2,3-дибромпропилфосфоната может быть полезным в синтезе нециклических аминокислот [102], а также в синтезе СРР-ен при алкилировании в N^4 -положение эфира N^1 -бензилоксикарбонил-2-пиперазинкарбоновой кислоты.



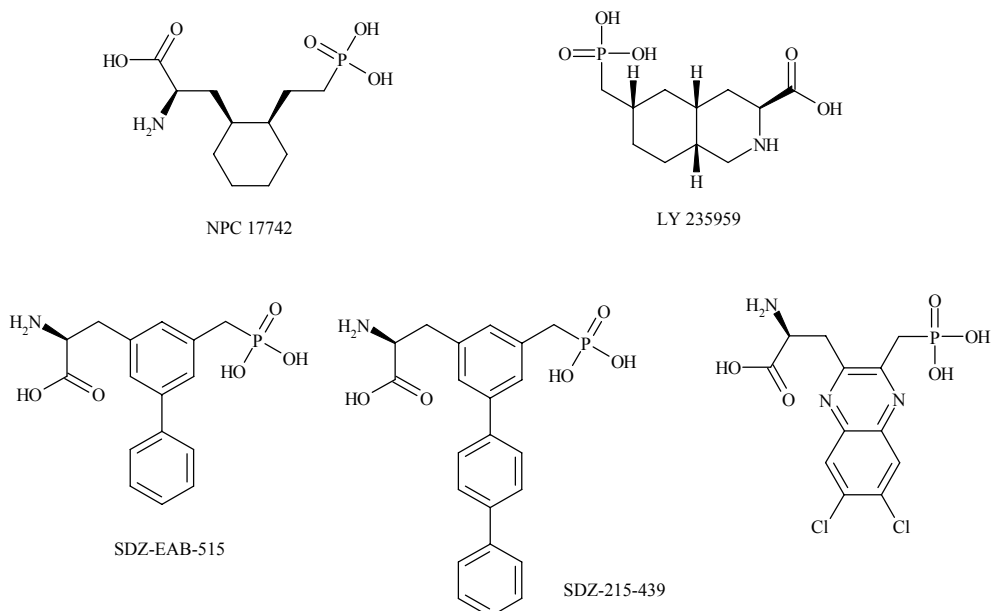
В присутствии поташа первоначально происходит дегидробромирование с образованием высокореакционноспособного аллилбромида. Последующее алкилирование 3-бром-1-пропенилфосфонатом *in situ* ацетамидомалонового эфира и кислотный гидролиз образовавшегося 3-(диэтоксифосфинил)-2-пропенилацетамидомалонового эфира приводит к образованию 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты (AP5-ene) [102].

Кето-замещенные фосоновые аминокарбоновые кислоты (аналоги AP5) значительно более активны по сравнению с незамещенными аналогами (Marion Merrell Dow Research Institute) [103,104].



Более активная цис-ориентация алкилфосфоновой и аминокислотной функций в конформации кресла пиперидинового цикла молекулы гидроксильного аналога, цис-3-(1-гидрокси-2-фосфоэтил)-2-пиперидинкарбоновой кислоты, стабилизируется внутримолекулярной водородной связью [105, 106].

Для антагонистов NMDA рецепторов, как уже было отмечено выше, обычно характерна R-конфигурация аминокислотного фрагмента, в этой связи аналог AP7 – (2R),(4R),(5S)-изомер 2-амино-4,5-(1,2-циклогексил)-7-фосфогептановая кислота, впервые описанная “Nova Pharmaceutical Corporation” (NPC 17742) как мощный селективный NMDA антагонист, подтверждает эту закономерность [107-110]. Важно отметить, что циклогексанный аналог AP7 – NPC 17742, запатентованный как средство для лечения ишемии [109], имеет строение с цис-конфигурацией заместителей, содержащих фосфоновую и аминокислотную функции.



Тем не менее, было найдено, что активный изомер гидрированного изохинолинового аналога AP7 - декагидро-6-(фосфометил)-изохинолин-3-карбоновая кислота (LY 235959) имеет S-конфигурацию аминокислотного центра (Eli Lilly&Co.) [111-114] и является эффективным антагонистом NMDA рецепторов. Кроме того, S-конфигурацию аминокислотного центра имеют дифенильный (SDZ-EAB-515) и трифенильный (SDZ-215-439) аналоги AP7 (Sandoz Pharma) [115-117], а также и хиноксалиновый аналог (Wyeth-Ayerst Research Inc.) [118], являющиеся мощными антагонистами NMDA рецепторов [115-117].

Интересно отметить, что фосфоновая аминокислота, содержащая хиноксалиновый фрагмент, формально является структурным аналогом AP6, содержащим 4 атома между фосфоновой и аминокислотной функциями. Однако, ориентация связей при ароматическом цикле в плоскости, аналогичная цис-ориентации заместителей при двойной углерод-углеродной связи, более короткой, чем насыщенная углерод-углеродной связь, возможно, позволяет

рассматривать строение фосфоновой аминокислоты, содержащей хиноксалиновый фрагмент, как структурно более близкое к AP5, селективному NMDA-антагонисту, нежели к аминокислоте AP6, не проявляющей свойства NMDA антагониста.

Как было отмечено выше, действие глутамата проявляется через гетерогенную семью двух главных типов рецепторов: ионотропных (iGluR) и метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR). Первоначально были обнаружены и идентифицированы ионотропные глутаматные рецепторы, которые проявляют синаптические ответы через (ligand-gated) ионные каналы [119]. Несколько позднее интенсивно исследовались метаботропные рецепторы возбуждающих аминокислот, которые соединены с внутриклеточными мессенджерными системами через G-белки и играют модулирующую роль в синаптической передаче [120].

Развитие химии новых антагонистов и агонистов метаботропных глутаматных (mGlu) рецепторов определяет стратегию получения `большей информации о фармакологии этого класса соединений и, в конечном счете, понимания их терапевтического потенциала [121-138]. Свойства лигандов mGlu рецепторов впервые были обнаружены в ряду производных фенилглициновых производных [121-131].

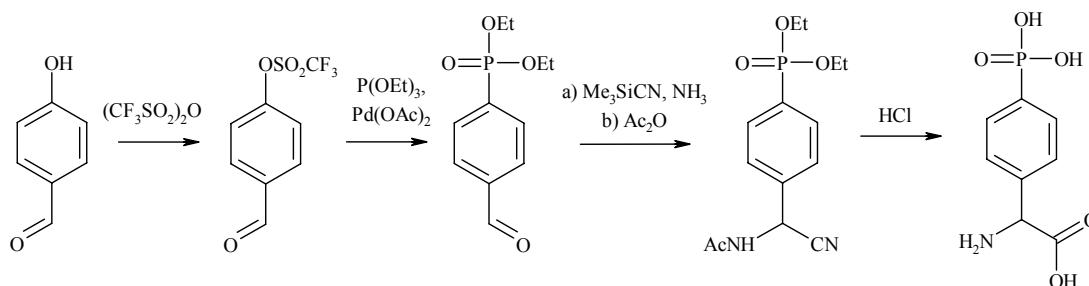
До настоящего времени восемь метаботропных подтипов рецептора были идентифицированы и классифицированы в три группы согласно их аминокислотной идентичности, механизму переноса-передачи информации и фармакологии. Метаботропные рецепторы группы I (mGlu₁ и mGlu₅) селективно активируются (S)-3,5-дигидроксифенилглицином (DHPG). Группа II mGlu рецепторов (mGlu₂ и mGlu₃) селективно активируется (2R,4R)-4-аминопирролидин-2,4-дикарбоксилатом (APDC), рецепторы III группы mGlu (mGlu_{4,6,7,8}) селективно активируются (S)-2-амино-4-фосфономасляной кислотой – (S)-AP4 [121-134].

Один из первых антагонистов, проявивших селективность для mGlu рецепторов над iGlu рецепторами, был (S)-энантиомер α-метил-4-карбокси-фенилглицина, который проявляет активность на все три группы mGlu рецепторов (I,II,III) [121-123].

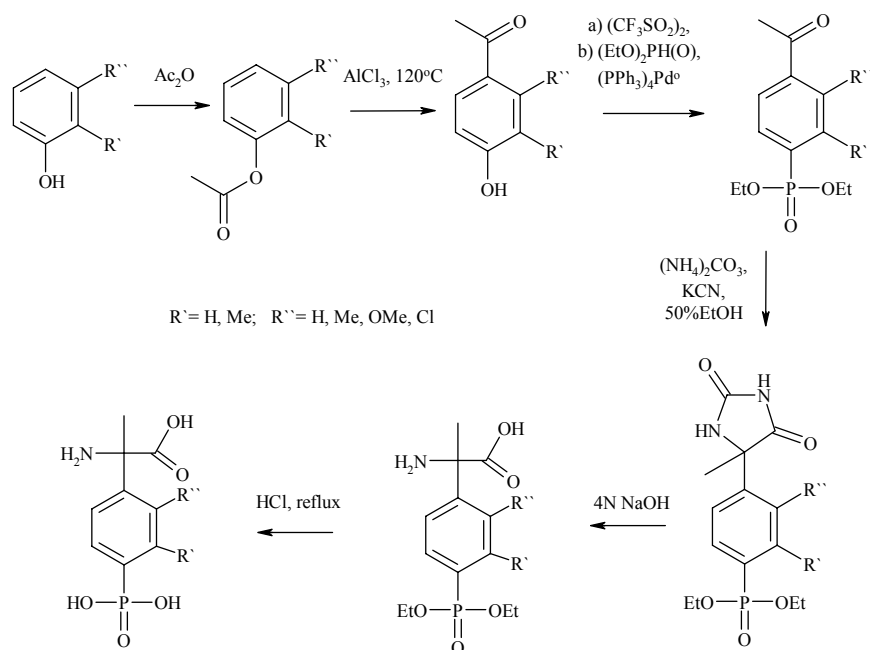
Биоизостерная замена терминальной карбоксильной группы на фосфоновую дает α-метил-4-фосфонофенилглицин и приводит к увеличению селективности для III группы над II группой mGlu рецепторов, при этом исчезает активность по отношению к I группе mGlu рецепторов [121-123] (Novartis Pharma AG, Eli Lilly&Co.).

Синтез 4-фосфонофенилглицина был осуществлен из 4-гидроксибензальдегида в качестве исходного соединения. Последний был первоначально этерифицирован с помощью трифторметансульфонового ангидрида, образовавшийся альдегидозфир фосфорилирован триэтилфосфитом в присутствии ацетата палладия с образованием 4-(диэтилоксифосфинил)бензальдегида (Novartis Pharma AG) [121].

Сохранение альдегидной функции позволяет провести аминотиацию по типу синтеза Штрекера с последующим ацилированием амино-функции и выделить соответствующий α -ацетиламино-4-(диэтилоксифосфинил)-фенилацетонитрил, гидролиз которого дает целевую аминокислоту – 4-фосфофенилглицин [121-124].



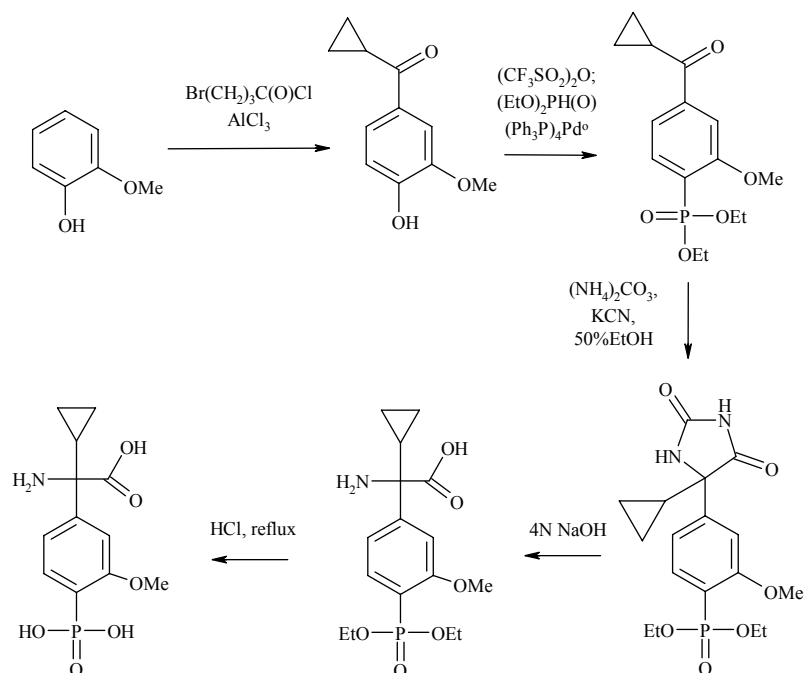
Аналогичный синтез из ацетофенона позволяет с хорошими выходами получить α -метил-4-фосфофенилглицин и его аналоги (Eli Lilly&Co.) [122,123]



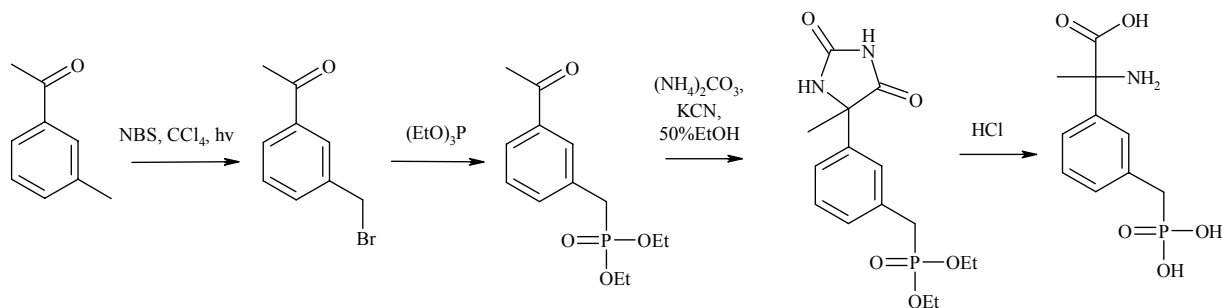
Удобный прием, позволяющий использовать в качестве исходных соответствующим образом замещенные фенолы, заключается в О-ацетилировании и последующей миграции в пара-положение ацетильной группы в соответствии с перегруппировкой Фрайя [133].

Последующая этерификация образовавшегося фенола-ацетофенона трифторметансульфоновым ангидридом и фосфорилирование позволяет получить замещенный п-фосфо-ацетофенон, который по реакции Бухерера-Берга переводят в соответствующий метил-замещенный гидантоин. Разложение гидантоинового цикла и кислотный гидролиз приводят к замещенным α -метил-4-фосфофенилглицинам.

Синтез α -циклопропил-4-фосфофенилглицинов был осуществлен аналогичным образом, при этом для образования α -циклопропильного фрагмента был использован 4-бромбутирилхлорид.



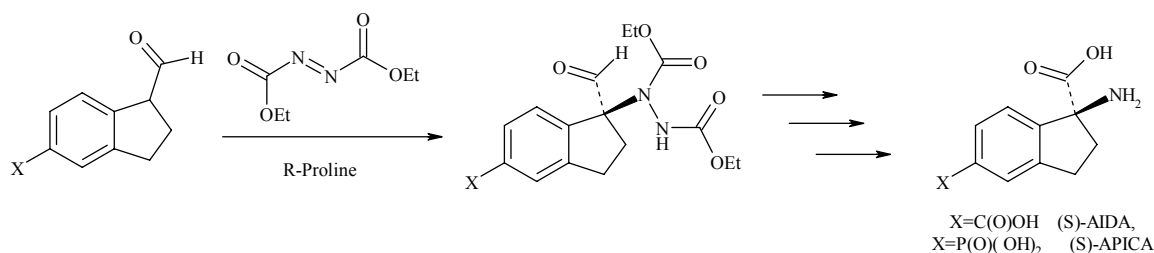
Мета-фосфонометил- α -метилфенилглицин был синтезирован из 3-метил-ацетофенона, бромирование которого с последующим фосфорилированием дает соответствующий мета-диэтоксифосфонометил-ацетофенон с хорошими выходами.



Последующее образование соответствующего гидантоина по реакции Бухерера-Берга и кислый гидролиз приводят к мета-фосфонометил- α -метил-фенилглицину [118].

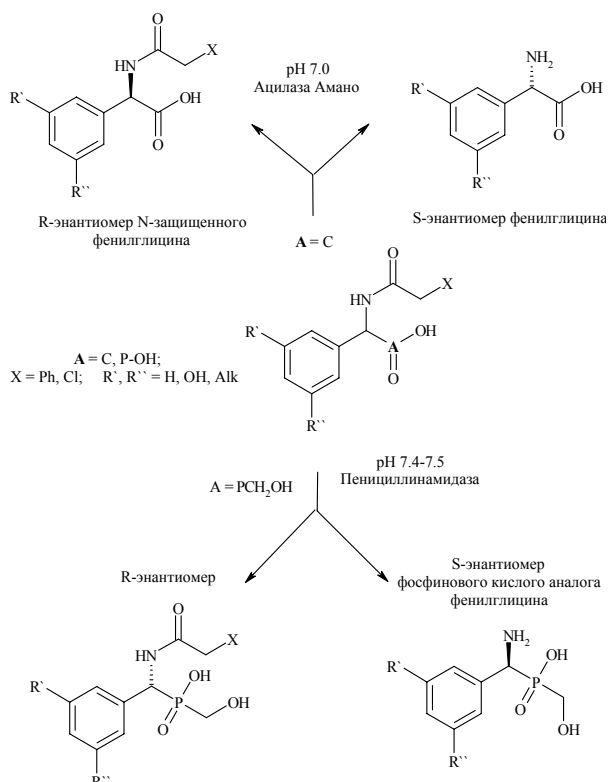
Стереоселективность ионотропных глутаматных рецепторов различна, в то время как селективность метаботропных глутаматных рецепторов характеризуется главным образом только (S)-конфигурацией аминокислот. В этой связи можно отметить работы, посвященные развитию методов стереоселективного синтеза (S)-энантиомеров α -метил-фосфофенилглицина и других аналогов фенилглицина из (R)-4-гидроксифенилглицина [120, 121], используя асимметрический метод Сибача (Seebach D.) [126]. Кроме того, достаточно эффективны энзиматические методы синтеза энантиомеров аминокислот.

Особенностью фенилглицина и его производных в отличие от других аминокислот является повышенная тенденция к рацемизации, что обусловлено подвижностью бензильного водорода в соответствующих условиях.



В этой связи методы асимметрического синтеза могут быть приемлемыми для синтеза энантиомеров α -алкилированных фенилглициновых производных, включая синтез аналогов фенилглицина – (S)-AIDA {(S)-1-аминоиндан-1,5-дикарбоновой кислоты} и (S)-APICA {(S)-1-амино-5-фосфоинданкарбоновой кислоты} - лигандов метаботропных глутаматных рецепторов [124].

Ключевая стадия синтеза заключается в катализируемом (R)-пролином селективном аминировании инданкарбоксальдегида путем присоединения последнего по Михаэлю к N=N связи азодикарбонового эфира с высокой энантиоселективностью (>99% ee), последующее формирование аминокислотной функции приводит к своеобразным циклическим аналогам фенилглицина (S)-AIDA и (S)-APICA [124-126].



Энзиматические методы в свою очередь позволяют разделить рацемическую смесь аминокислот ряда фенилглицина, содержащих относительно подвижный бензильный водород, с

высокой оптической чистотой, т.к. используют мягкие условия ферментативного гидролиза, позволяющие избежать рацемизации [127, 128].

Опубликованы методы синтеза энантиомеров некоторых аналогов фенилглицина с использованием ацилаз (амидаз) на ключевой стадии ферментативного гидролиза амидной связи [127, 128]. Стадия ферментативного гидролиза проходит в водной среде при почти нейтральных значениях pH ~ 7.0-7.5 при комнатной температуре, поэтому условия для рацемизации с участием бензильного протона сведены к минимуму. Похожая процедура ферментативного гидролиза фосфинового аналога фенилглицина также была успешна [128].

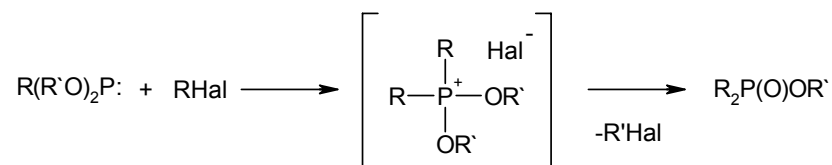
Методы синтеза фосфиновых кислот.

Фосфиновые кислоты представляют собой большой класс фосфорорганических соединений, методы синтеза которых содержатся в ряде монографий и обзоров, посвященных химии фосфорорганических соединений (ФОС) [139-142].

Общие методы синтеза фосфиновых кислот можно разделить на три основные группы: а) окисление фосфинов, фосфинистых кислот и их эфиров, окисление и гидролиз фосфинхлоридов; б) методы, включающие создание новой Р-С связи; в) методы, включающие разрыв связей Р-С (разложение третичных фосфиноксидов).

Наибольший интерес представляют методы синтеза с созданием новой Р-С связи, этой группе методов посвящено большое количество публикаций, вышедших позднее обзоров, упомянутых выше, поэтому представленный обзор рассматривает именно методы синтеза фосфиновых кислот, включающие образование новой Р-С связи или создание двух новых Р-С связей.

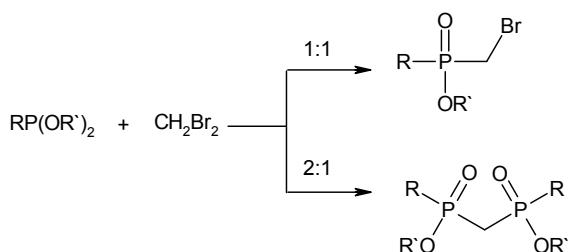
Реакция Арбузова с участием диэфиров фосфинистых кислот.



Этот метод является одним из наиболее распространенных способов синтеза эфиров алкиларил- и несимметричных диалкилфосфинатов, гидролиз которых дает фосфиновые кислоты. Реакция подробно изучалась А. Арбузовым с 1903 года, перегруппировке Арбузова посвящено много работ, включая монографии [141].

Реакции, как правило, проводятся смешиванием фосфонитов и галоидпроизводных при комнатной температуре с последующим нагреванием в течение нескольких часов. При этом выходы, обычно, наблюдаются достаточно хорошие. Наиболее легко в реакцию вступают алкилиодиды, алкилбромиды, наиболее трудно – хлориды, что согласуется с общепринятым механизмом, включающим нуклеофильную атаку неподеленной пары атома трехвалентного фосфора на электрофильный атом углерода при атоме галогена [139-141]. Реакционная способность галоидных алкилов уменьшается с увеличением длины цепи алкильного радикала [140].

Геминальные и другие дигалогеналканы в зависимости от соотношения реагентов образуют различные соединения [139, 142] :



Бисфосфинаты могут быть также получены из бисфосфонитов и алкилгалогенидов, в то время, как реакции бисфосфонитов с дигалогенпроизводными приводят к полифосфинатам. Эфиры циклических фосфиновых кислот получают внутримолекулярной реакцией ω-галогеналкилфосфонитов [139].

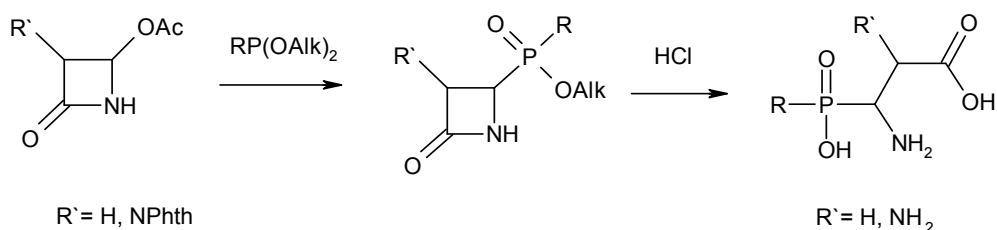
Большинство описанных реакций включает незамещенные, насыщенные или ненасыщенные алифатические галогенпроизводные или ароматические соединения, содержащие в боковой цепи атом галогена, и незамещенные фосфониты и, следовательно, образуются продукты, содержащие только углеводородные группы. В реакцию Арбузова вступают кроме алкилфосфонитов, фосфониты с галогенарил- [139], диалкиламино- [143], кето- и эфирными группами [139], а также дихлорметилдиэтилфосфит [143]. Ограниченность представленных замещенных фосфонитов, вероятно, объясняется их труднодоступностью. Галогенпроизводные, содержащие гидрокси-, тио-, карбокси- и первичные или вторичные аминогруппы, которые сами могли бы реагировать с фосфонитами, не могут быть представлены в реакции Арбузова. Но использовались галогенпроизводные, содержащие алкокси-, алкилтио-, ацилокси-, карбоксиэфирные, карботиоэфирные [139] и нитрильные группы [139, 144.]. В этом случае, если необходимо сохранить "защиту" функциональной группы, неустойчивой к гидролизу, получить свободную фосфиновую кислоту не удастся.

Ацилгалогениды реагируют при более низкой температуре из-за их высокой реакционной способности, образуя эфиры ацилфосфиновых кислот [139, 145]. Бромацетон образует преимущественно 2-кетопропилфосфинат с небольшим количеством изопропенилфосфоната, который является единственным продуктом реакции в случае хлорацетона. При участии в реакции α -галогенальдегидов образуются виниловые эфиры фосфиновых кислот, в то время, как ацетали α -галоген- или β -галогенальдегидов реагируют нормально, образуя ацетали или еноловые эфиры, которые могут быть превращены в альдегидоалкилфосфинаты [139].

Среди функционально замещенных фосфиновых кислот особый интерес в связи с их биологической активностью представляют фосфиновые кислоты, содержащие аминогруппу. Синтезу аминокислот посвящен ряд обзоров [147-148].

Основополагающая для синтеза ФОС реакция Арбузова используется и для синтеза фосфиновых кислот, содержащих аминогруппу. Для этой цели использовались ω -бромалкилфталимиды. Таким образом были получены α, β, γ и ω -аминоалкилфосфиновые кислоты после снятия защитной группы кислотным гидролизом [149, 150].

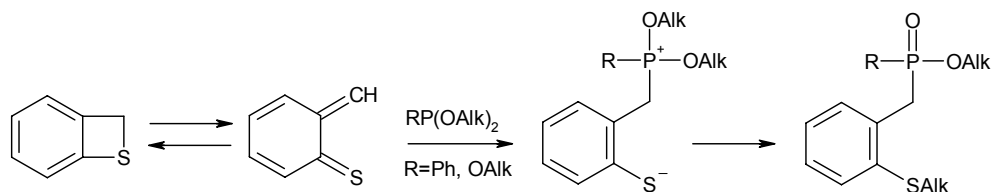
Примером *неклассической* реакции Арбузова в синтезе фосфиновых аминокарбоновых кислот является взаимодействие 4-ацетоксизетидин-2-онов с фосфонитами с образованием 2-оксоазетидин-4-илфосфинатов, кислотный гидролиз которых дает фосфиновый аналог аспарагиновой кислоты [151]:



Существует несколько примеров реакции Арбузова, включающих вторичные и третичные галогениды: изопропилиодид, дифенилметилхлорид или бромид, трифенилметилбромид [139, 152]. Кроме того, известны примеры использования в реакции Арбузова хлор- и бромадамантанов, причем можно уменьшить время и увеличить выход реакции, используя в качестве катализаторов хлориды никеля и кобальта [153]. В качестве катализатора используется также палладиевый катализатор [154].

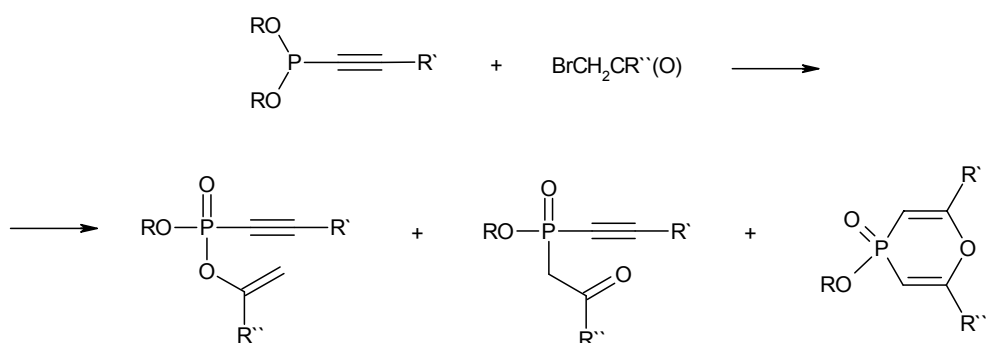
Реакции винилгалогенидов ограничиваются реакциями перфторпропена, который реагирует в положении 1; 1-хлорперфторциклопентена, реагирующего с замещением 2-фтор атома, а также 1,2-дихлорперфторциклопентена, в котором замещаются оба атома хлора, образуя дифосфинат [139].

Реакция триалкилфосфитов или диалкилфосфонитов с бензотиететом-1 приводит к цвиттер-иону, который претерпевает превращение по типу перегруппировки Арбузова, приводя к фосоновым или фосфиновым кислотам [156]:

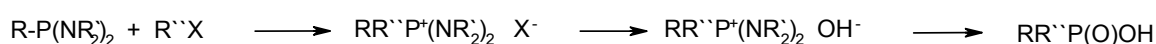


Известно, что в некоторых случаях реакция Арбузова катализируется, например, солями никеля. Изучению механизма катализа реакции Арбузова комплексными соединениями переходных металлов посвящен ряд публикаций - катализ реакции Арбузова хлоридом никеля является многоступенчатым, включает процессы образования комплексных соединений никеля в различных степенях окисления, содержащих во внутренней сфере в качестве лигандов эфиры кислот трехвалентного фосфора [157; 158].

В ряде реакций, как уже упоминалось, наблюдаются отклонения от перегруппировки Арбузова в том смысле, что в результате их образуется смесь продуктов, причем некоторые из них не содержат новую фосфор-углеродную связь. При взаимодействии эфиров трехвалентного фосфора с α -галогенкарбонильными соединениями образуются виниловые эфиры кислот пятивалентного фосфора в соответствии с реакцией Перкова. Например, при взаимодействии диалкиловых эфиров алкилфосфонистых кислот с бромацетоном и α -бромацетофеноном одновременно реализуются реакции Перкова, Арбузова и гетероциклизации [159].



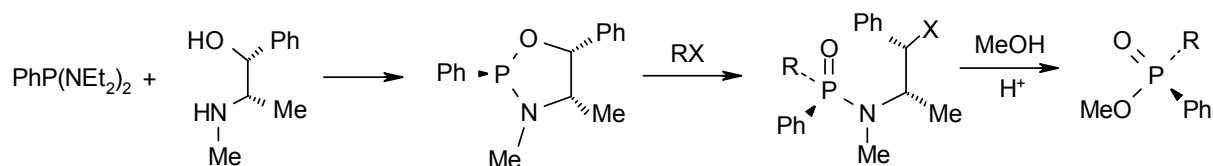
Несколько напоминает реакцию Арбузова взаимодействие бис(диалкил)амидов фосфонистых кислот с алкилгалогенидами с последующим гидролизом полученных продуктов.



Первая стадия протекает легко, образуя кристаллические квази-фосфонийгалогениды, но ряд последующих стадий, включая превращение в гидроксиды, их гидролиз и очистку

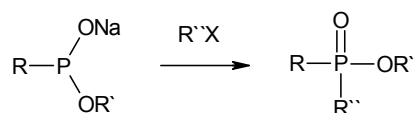
фосфиновых кислот через соли серебра объясняет, почему этот метод не находит широкого применения [139].

Оксаазафосфолидин реагирует с алкилгалогенидами по механизму перегруппировки Арбузова с образованием промежуточного фосфиниламида, из которого образуется соответствующий фосфинат [160]:



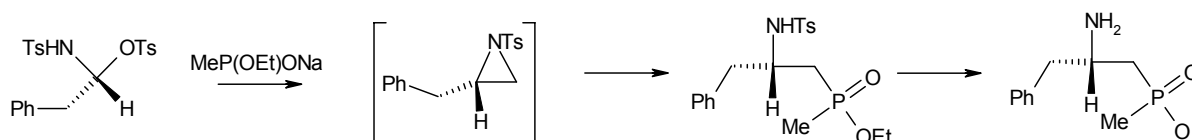
Реакция Михаэлиса-Беккера.

Для получения эфиров фосфиновых кислот широкое применение, сравнимое с применением перегруппировки Арбузова, нашла реакция Михаэлиса-Беккера. Моноалкиловые эфиры фосфонистых кислот, особенно в виде их натриевых солей (в среде спирта, эфира, гексана, бензола и др.), а также в присутствии третичных оснований взаимодействуют с галоидными алкилами.



Благодаря оптимальной реакционной способности галоидных алкилов с длинной углеводородной цепью целевые продукты удастся получить по этому методу с высоким выходом. Типы галоидных производных, с которыми могут взаимодействовать моноэфиры фосфонистых кислот, в основном такие же, как и в случае перегруппировки Арбузова аналогичных вторичных эфиров. Так, реагенты типа $R''X$ могут быть различными галоидными или полигалоидными органическими соединениями, к числу которых относятся и галоидангидриды карбоновых или карбаминовых кислот [140]. Вместо галоидированных соединений можно использовать другие алкилирующие или арилирующие агенты [140].

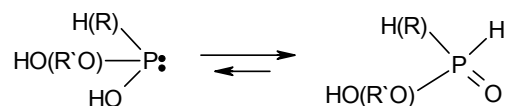
На основе реакции Михаэлиса-Беккера разработаны методы получения оптически активных фосфиновых кислот [161]. Например, при взаимодействии замещенного тозилата с избытком реактива Михаэлиса-Беккера в растворе тетрагидрофурана при комнатной температуре образуется эфир, который гидролизом в 48%-ной бромистоводородной кислоте превращен в соответствующую фосфиновую кислоту [161]:



Реакция проходит с промежуточным образованием интермедиата - N-тозилазиридина.

Реакции гипофосфористой кислоты, ее производных, а также фосфонистых кислот и их производных с соединениями, содержащими карбонильные и иминогруппы, и ортоэфирами карбоновых кислот.

Гипофосфористая и фосфонистые кислоты и их моноэфиры, содержащие подвижный водород при одном из атомов, непосредственно связанных с фосфором, находятся в состоянии таутомерного равновесия, которое можно представить так :

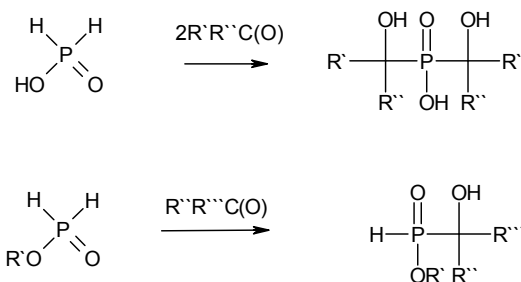


В этой главе рассматриваются реакции, включающие нуклеофильную атаку атома фосфора на карбонильную или другую подобную группу. Продукты реакции содержат новую связь P-C с гидроксильным или другим заместителем при α-углеродном атоме.

Реакции гидрофосфорильных соединений с различными электрофилами изучаются давно, и этой теме, как и предыдущим, посвящено несколько литературных обзоров [139, 140, 162].

IIIa. Реакции с альдегидами и кетонами.

При взаимодействии гипофосфористой кислоты с альдегидами и кетонами в зависимости от молярного соотношения исходных реагентов могут образовываться два ряда производных в результате присоединения к карбонильной компоненте в соответствии с реакцией Абрамова [139].

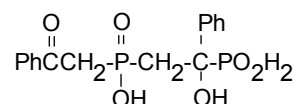


При эквивалентном соотношении реагентов образуются 1-оксиалкил(арил)фосфонистые кислоты. В ряде случаев они были выделены и обработаны другим карбонильным соединением с образованием несимметричных фосфиновых кислот [139].

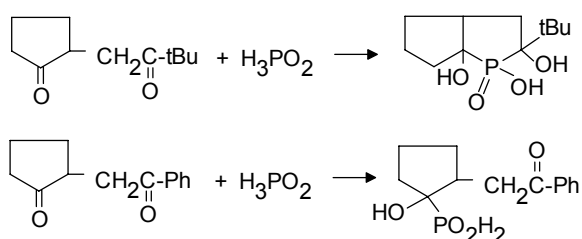
При избытке карбонильного соединения образуется продукт присоединения двух молекул альдегида (кетона) - симметричная фосфиновая кислота. Взаимодействие гипофосфористой кислоты с альдегидами и кетонами протекает довольно трудно, при многочасовом нагреве. Так, реакция с бензальдегидом осуществляется при 60-108°C [139]. Соединения с поляризованной группой реагируют значительно легче, т.е. при более низких температурах и с высокими выходами. При взаимодействии безводной гипофосфористой кислоты с избытком хлораля в

среде инертного растворителя получают фосфиновую кислоту с выходом 65% [163]. Реакция H_3PO_2 с дихлорацетальдегидом также приводит к образованию фосфиновой кислоты, однако она протекает уже в течение 18 часов и выход продукта резко уменьшается (21%) [164]. Следовательно, в случае менее электрофильных реагентов взаимодействие затруднено.

Изучалось взаимодействие гипофосфористой кислоты с кетонами, содержащими различные электрофильные заместители. Так, взаимодействие с дифенацилфосфиновой кислотой или ее метиловым эфиром приводит к бисфосфорильному соединению [165]:

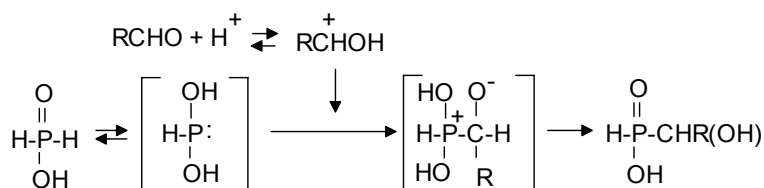


Реакция фосфорноватистой кислоты и 1,4-дикетонов, содержащих цикlopentanовый фрагмент проходит различно в зависимости от заместителя :



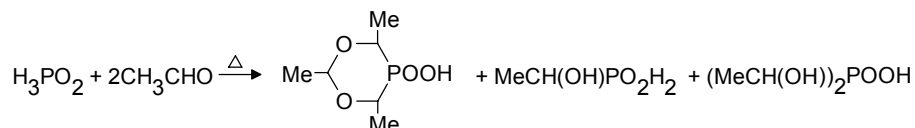
Реакцию проводят в запаянной ампуле в течение 15 часов при 75°C [166].

Изучался механизм реакции конденсации гипофосфористой кислоты с муравьиным и бензойным альдегидами. Было найдено, что эти реакции катализируются соляной кислотой, но их скорость не зависит от концентрации водородных ионов [162]. С помощью кислых катализаторов может, видимо, активизироваться карбонильная составляющая. Учитывая таутомерию гипофосфитов, реакцию присоединения гипофосфористой кислоты к альдегидам можно представить следующим образом:



Успешное проведение реакций солей гипофосфористой кислоты с карбонильными соединениями возможно только при более высоких температурах, нежели реакции самой кислоты, и в течение длительного времени; тем не менее выход продуктов в целом ряде случаев оказывается высоким из-за большей стабильности солей по сравнению с H_3PO_2 . Взаимодействие гипофосфита натрия с 1,2,5,6-тетрагидробензальдегидом, ацетальдегидом или параформом проходит с хорошими выходами [167,168].

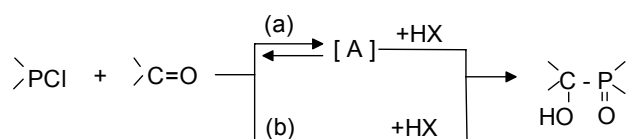
Кроме обычных аддуктов присоединения гипофосфористой кислоты к альдегидам, гидроксифосфонистой и дигидроксифосфиновой кислот, в случае ацетальдегида обнаружен необычный фосфорсодержащий ацеталь циклического строения [16729], продукт взаимодействия третьей молекулы ацетальдегида с дигидроксифосфиновой кислотой.



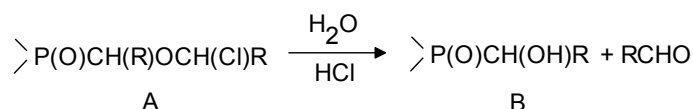
Описаны реакции альдегидов с незамещенными [139] и замещенными фосфонистыми кислотами [169], а также с 1,2-пропадиенилфосфонистой кислотой [170].

Реакции моноалкилфосфонитов с альдегидами и кетонами проходят в течение нескольких дней при комнатной температуре или быстрее при небольшом нагреве [139, 171, 172].

Реакции хлоридов Р(III) с карбонильными соединениями в присутствии гидролизующих агентов (вода, уксусная кислота, уксусный ангидрид с последующей обработкой реакционной массы водой) приводят к 1-гидроксиалкилфосоновым и фосфиновым кислотам. Причем, сначала можно получить продукт присоединения хлорида Р(III) к карбонильному соединению и затем обрабатывать его гидролизующим агентом {путь (а)}, или смешивать исходные реагенты в присутствии воды, уксусной кислоты или уксусного ангидрида {путь (б)} :



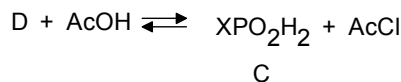
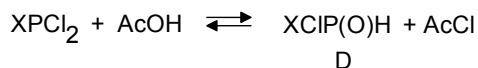
Реакция хлоридов Р(III) с карбонильными соединениями с последующим использованием гидролизующих агентов {путь (а)} протекает с образованием 1-(1-хлоралкокси)алкилпроизводных (А) с последующим гидролизом и образованием кислоты (В) :



В отличие от альдегидов кетоны реагируют с хлоридами Р(III) в мягких условиях, в течение 20-40 часов при комнатной температуре.

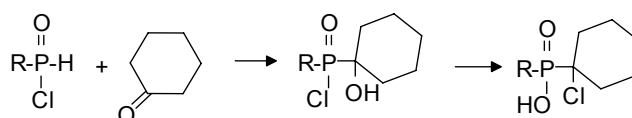
Путь (б) осуществляется через первичное взаимодействие хлоридов Р(III) с гидролизующим агентом и промежуточное образование гидрофосфорильных соединений (С), в частности, весьма активных неполных хлорангидридов фосфонистых и фосфористой кислот (D). При использовании в качестве гидролизующего агента карбоновых кислот хлорид Р(III) сначала превращается в неполный хлорангидрид (D), который способен гидролизаться дальше до кислоты (С). Последняя взаимодействует как с исходным хлоридом Р(III), так и с

хлористым ацилом с образованием соединения (D). При использовании воды реакции являются необратимыми [173]:

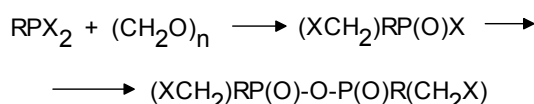


Примеры включают реакции фенилдихлорфосфина с ацетальдегидом, бензальдегидом и о-хлорбензальдегидом, в результате которых получаются α -гидроксифосфиновые кислоты [139].

В результате взаимодействия циклогексанона с продуктом (D) образуется хлорангидрид α -гидроксифосфиновой кислоты, который со временем превращается в α -хлорзамещенную фосфиновую кислоту [173]:

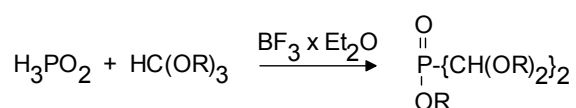


α -Хлорзамещенные фосфиновые кислоты получают и при взаимодействии с бензофеноном [139]. Так как ангидриды фосфиновых кислот могут быть получены нагреванием галогенангидридов этих кислот с параформом, реакции алкилдигалогенфосфинов с параформом могут дать ангидриды галогенметилфосфиновых кислот [139]:



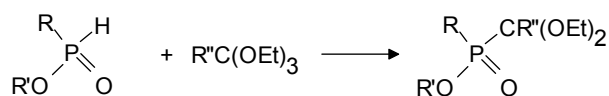
Реакции гипофосфористой кислоты и фосфонистых кислот или их производных с ортоэфирами карбоновых кислот.

При взаимодействии гипофосфористой кислоты с избытком триалкилортоформиата в присутствии катализатора - эфира трехфтористого бора - образуются бис(диалкоксиметил)-фосфинаты - $\text{ROP(O)[CH(OR)}_2\text{]}_2$. Особенно легко протекает реакция с соединениями с метиловым и этиловым радикалами. Увеличение пространственных препятствий снижает скорость образования фосфината [174]:



Ацетали α -альдегидофосфинатов получают при нагревании моноалкилфосфонита с триалкилортоформиатом до 180°C ($\text{R}''=\text{H}$) [175].

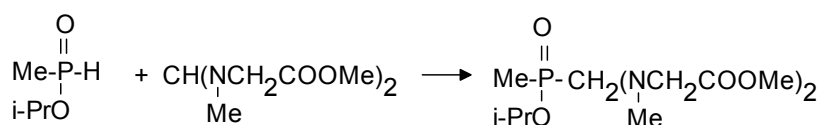
Аналогично, нагревание моноалкилфосфонита с триэтилортоацетатом до 180°C [38] или с триэтиламино и кетендиэтилацеталем до 100°C [176] дает ацетали α -кетофосфинатов ($R''=Me$), побочным продуктом реакции является этанол.



При взаимодействии фенилдихлорфосфина или алкилдихлорфосфина с триэтилортоформиатом образуется этиловый эфир ацетала α -альдегидо-фенилфосфиновой кислоты [139] или -алкилфосфиновой кислоты [177, 178].

Наряду с триэтилортоформиатом использовался диэтилформаль, в этом случае образуется этиловый эфир этоксиалкилфосфиновой кислоты [179].

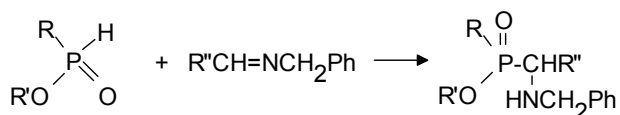
Кроме триалкилортоформиатов и ацеталей используются также аминали [180, 181]:



Реакции с шиффовыми основаниями.

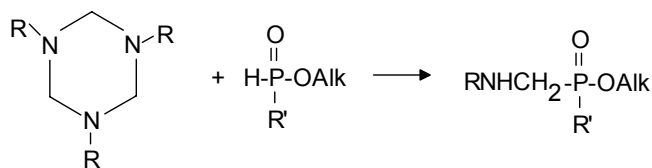
Присоединение реагентов с активной Р-Н-связью к шиффовым основаниям, известная как реакция Пудовика, представляет собой один из способов получения аминоалкил(арил)фосфонистых и фосфиновых кислот, интерес к которым возрастает в связи с тем, что соединения этого типа обладают физиологической активностью и обнаружены в природных продуктах биологического происхождения [146, 147, 148, 182, 183].

Для синтеза замещенных α -аминоалкилфосфиновых кислот используют присоединение моноалкилфосфонитов к шиффовым основаниям - азометинам, выбирая при этом такой заместитель при азоте, который можно удалить с образованием свободной аминогруппы (например, N-бензильная, или N-дифенилметильная группы) [147, 184, 185]:

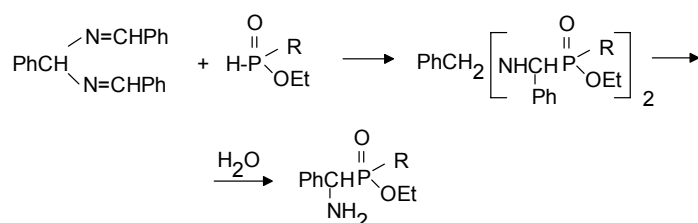


При взаимодействии метилового эфира 2-фенилэтинилфосфиновой кислоты с N-бензилиденамином образуется фосфинат, который при дальнейшем нагревании циклизуется в замещенный азафосфолин [186].

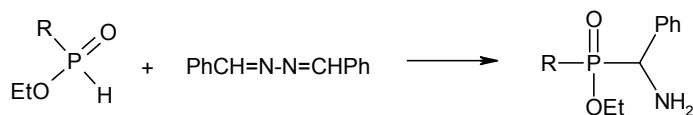
С образованием N-замещенных α -аминометил-фосфиновых кислот моноалкилфосфониты реагируют с N-замещенными гексагидротриазинами, эта реакция также широко используется для синтеза α -аминофосфиновых кислот [146, 147, 187, 188, 189]:



Гидробензамид присоединяет два эквивалента моноэфира фенилфосфонистой кислоты с образованием фосфор-содержащих аминалей, гидролиз которых дает α -аминофосфиновые кислоты [146, 147, 190]:



α -Аминофосфиновые кислоты можно получить присоединением гидрофосфорильного соединения к альдазинам [146, 147], с последующим восстановительным расщеплением связи N-N избытком диалкилфосфита натрия [191, 192]:



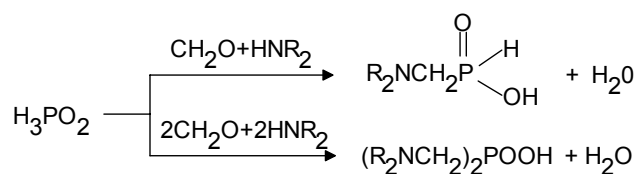
Гипофосфористая кислота может реагировать с дибензилиденазином, присоединяясь по обоим двойным связям с образованием циклического продукта [193]. Гидрофосфорильные соединения могут быть присоединены и к ряду других соединений со связью C=N, например, к оксидам [194].

Родственными реакциями являются реакции фосфонистых кислот или их моноэфиров с алкил(арил)изоцианатом, бис(диэтиламино)метоксиметаном и бис(диэтиламино)метаном [139].

Реакция Кабачника-Филдса.

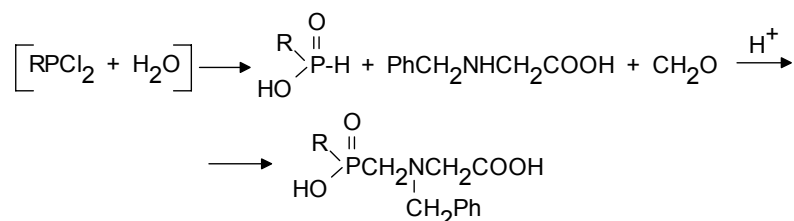
Одним из методов синтеза α -аминофосфонистых и α -аминофосфиновых кислот является трехкомпонентная реакция гипофосфористой кислоты, аммиака (или амина) и карбонильного соединения (иногда называемая как “phospha Manich”) [5].

Повышенную реакционную способность проявляют вторичные амины по сравнению с первичными аминами. При избытке амина и формальдегида, например, образуется бис(диалкиламиноалкил)-фосфиновые кислоты [139, 146, 162] :



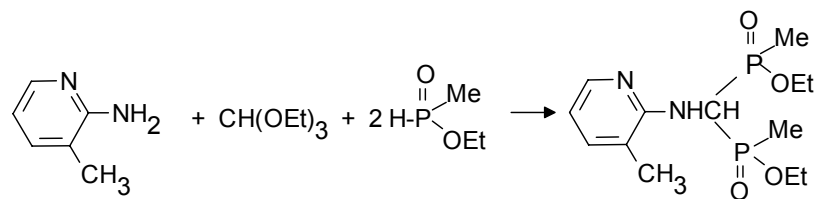
В случае же использования первичных аминов образуются только фосфонистые кислоты [146, 162]. Кроме диалкиламинов в этой реакции используют функционально замещенные вторичные амины, такие как иминодиуксусная кислота или N-бензилглицин [146], а также макроциклические соединения, содержащие в цикле вторичную аминогруппу [195].

Для синтеза несимметричных фосфиновых кислот вместо гипофосфористой кислоты могут использоваться моноалкиловые эфиры фосфонистых кислот [139], а также сами фосфонистые кислоты [196, 197]. Так как алкилдихлорфосфины гидролизуются водой до фосфонистых кислот, возможно в рассматриваемой реакции использовать непосредственно алкилдихлорфосфины [146]:

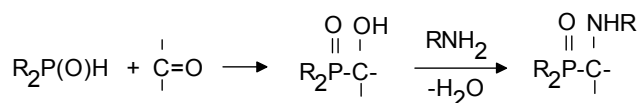


В реакции могут быть использованы алкил- или арилдихлорфосфины.

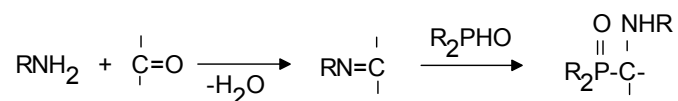
Вместо альдегидов или кетонов в реакции с моноэфирами фосфонистых кислот использовались также триэтилортоформиат или диэтилкеталь циклопентанона [146, 162]. В случае триэтилортоформиата образуется бис-фосфиновая кислота [192]:



Несмотря на широкое использование этой реакции в препаративных целях, ее механизм до сих пор исследуется. Предлагаются два наиболее вероятных механизма реакции Кабачника-Филдса. Первый предполагает первоначальное присоединение гидрофосфорильного соединения по карбонильной группе с последующим замещением гидроксильной группы в α-гидроксифосфорильном соединении на аминогруппу:



В соответствии со вторым механизмом первоначально происходит взаимодействие амина с карбонильным соединением с образованием азометина, который, в свою очередь, легко присоединяет гидрофосфорильное соединение, образуя тот же α -аминофосфонат (фосфинат, фосфиноксид):



Авторы [198] установили, что в трехкомпонентной системе диалкилфосфит-бензальдегид-анилин реакция проходит с промежуточным образованием основания Шиффа, причем скорость реакции существенным образом зависит от присутствия кислых примесей и протонодонорных реагентов.

Реакции галоидфосфонитов и эфиров фосфонистых кислот с соединениями, содержащими сопряженные кратные связи.

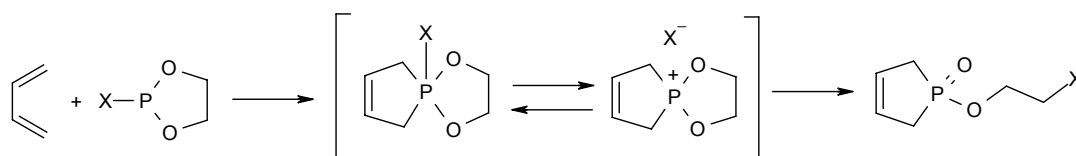
Производные фосфиновых кислот получены реакциями нескольких типов соединений трехвалентного фосфора с соединениями, содержащими сопряженные двойные связи. Большинство этих реакций, дающих пятичленные циклические продукты, являются, очевидно, хелетропным 1,4-циклоприсоединением. Весьма вероятно, что подобным образом образуются циклические интермедиаты в схожих реакциях, дающих ациклические продукты [139]. Эти реакции имеют большую синтетическую ценность, т.к. позволяют получать фосфиновые кислоты, имеющие синтетически полезные функциональные группы.

Реакции хлорангидридов кислот трехвалентного фосфора с сопряженными диенами.

Хелетропные реакции тригалогенида фосфора с 1,3-диенами позволяют получить кристаллические циклические тригалогенофосфораны, из которых легко получают 5-членные циклические фосфорильные соединения.

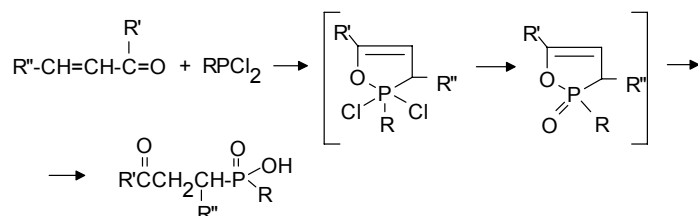
Диэфиры фосфористой кислоты, в которых третьим заместителем у фосфора являются атомы фтора, хлора, брома [199-203], алкилтио-, ацилокси- [204] или тиоцианатные группы, в аналогичных реакциях дают эфиры циклических фосфиновых кислот [139].

Если диэфир получен из гликоля, что более вероятно, т.к. такие циклические эфиры получить гораздо легче, третья группа, связанная с фосфором в исходном соединении, обычно мигрирует к другому концу алкиленовой группы продукта:



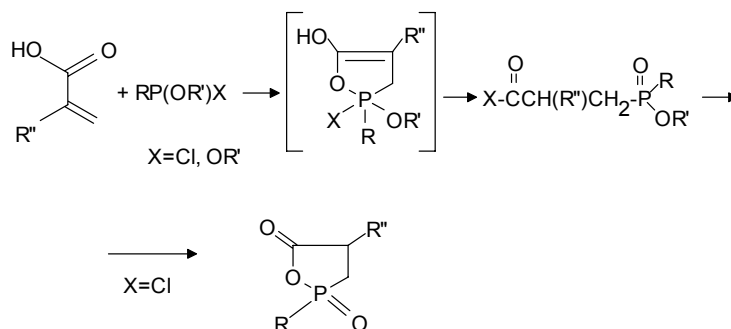
Циклические хлорфосфиты получают обычно из 1,2-диолов или 1,3-диолов [205]. Диэтилфторфосфит является единственным ациклическим алифатическим эфиром, который был описан в этой реакции [199]. Все реакции с алифатическими эфирами проводятся нагреванием в запаянной ампуле при температуре, колеблющейся в районе от 80°C до 150°C в течение 3-50 часов.

Реакции алкилдихлорфосфинов с α,β -ненасыщенными кетонами.



Обычно, ненасыщенные кетоны и алкилдихлорфосфины смешиваются в уксусной кислоте, чтобы получить фосфиновую кислоту или в уксусном ангидриде, чтобы получить циклический еноловый эфир, который может быть выделен перегонкой или гидролизован до кислоты [139]. Родственной реакцией является реакция между диэтилфенилфосфонитом и акриловым альдегидом [139].

Реакции алкилдихлорфосфинов, алкилхлорфосфинов или алкилфосфитов с α,β -ненасыщенными карбоновыми кислотами.



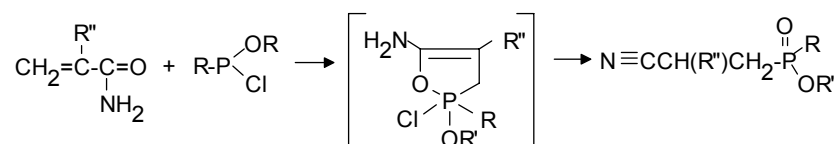
Реакции дихлорфосфинов с α,β -ненасыщенными карбоновыми кислотами дают дихлорангидрид- β -карбоксифосфиновой кислоты. Эти дихлорангидриды легко превращаются уксусным ангидридом в циклические карбоновые ангидриды [206].

Фенилдихлорфосфин и фенилфосфонистая кислота в соотношении 1:1 при -10°C энергично взаимодействуют с хлорангидридом акриловой кислоты с образованием дихлорангидрида фосфинокарбоновой кислоты с последующим гидролизом [207].

В реакциях с участием алкилхлорфосфонитов можно получить алкиловые эфиры β -карбоксифосфиновой кислоты, причем в виде хлорангидрида по карбоксильной группе, которые при дальнейшем нагревании переходят в циклические ангидриды [208].

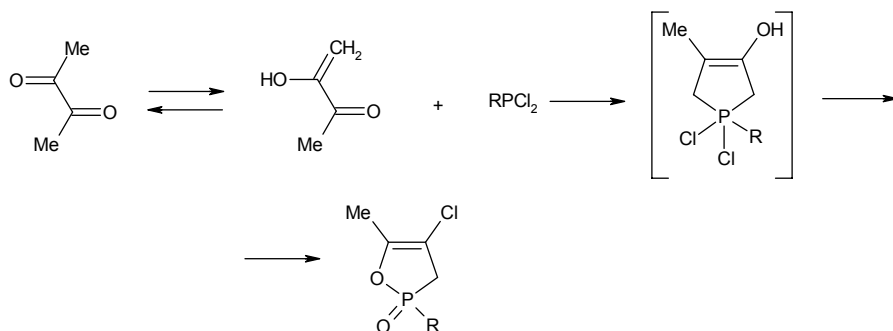
Диалкилфенилфосфонит реагирует с α,β -ненасыщенными кислотами экзотермически, образуя диэфиры (β -карбоксиалкил)фенилфосфиновых кислот [139].

Реакции алкилхлорфосфонитов с амидами α,β -ненасыщенных карбоновых кислот.



Реакции акриламида и метакриламида с этил-, фенил- и *n*-толилхлорфосфитами дают эфиры β -цианоалкил- (или арил-) фосфиновых кислот [209]. Подобные реакции алкил- или арилдихлорфосфинов дают хлорангидриды β -цианоалкил-(или арил-) фосфиновых кислот [210-213].

Реакции с дикетонами.



Реакция 2,3-бутандиона с метил-, этил- и фенилдихлорфосфинами проходит экзотермически, в результате образуется циклический еноловый эфир (2-хлор-3-оксобутил)фосфиновой кислоты [139].

Присоединение моноэфиров фосфонистых кислот по активированной двойной связи углерод-углерод.

В гидрофосфорильных соединениях группа Р-Н чрезвычайно реакционноспособна и, по аналогии с соединениями, содержащими активированные метиленовые и метиновые группы, моноэфиры фосфонистых кислот способны присоединяться по активированной двойной связи в присутствии основания (аналогия присоединения СН-кислот по Михаэлю в органической химии). Моноэфиры фосфонистых кислот присоединяются к двойным углерод-углеродным

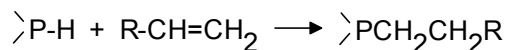
связям таких соединений, как α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты, нитрилы или сложные эфиры, 2-винилпиридин [139].

Для синтеза α , β - и γ -аминофосфиновых кислот использовано присоединение моноэфиров фосфонистых кислот к двойной связи α -ацетамидоакриловой кислоты, ацетамидометиленмалоната или β -аминокротоната [146, 147], а также акрилонитрилов [178].

Известны примеры присоединения моноэфиров фенилфосфонистой кислоты к эфирам ненасыщенных карбоновых кислот, имеющих фосфорсодержащие заместители. Эта реакция использовалась для синтеза 3-замещенных-2-фосфометилакрилатов через присоединение по Михаэлю разнообразных фосфорных нуклеофилов с последующим олефинированием по Виттигу-Хорнеру [214].

Кроме моноэфиров алкил- или арилфосфонистых кислот используются фосфонистые кислоты ацетиленового ряда - О-метил(2-фенилэтинил)фосфонит, который присоединяется к бензилиденацетофенону с образованием γ -кетофосфонита, способного при дополнительном добавлении метилата подвергаться циклизации в замещенный фосфолен [215].

Радикальное присоединение кислот и эфиров, содержащих связи Р-Н, к олефинам.



Эта реакция исследуется около 50 лет с привлечением различных гидрофосфорильных реагентов, олефинов и инициаторов. Чаще всего фосфорилирование олефинов инициируется органическими перекисями или гидроперекисями, которые претерпевают термический распад с образованием свободных радикалов.

Реакции неорганических солей гипофосфористой кислоты с непредельными соединениями, как правило, протекают с высокими выходами. Например, гипофосфит натрия при нагревании до 120°C с 1-октеном в метаноле в присутствии перекисей дает соль октилфосфонистой кислоты. При молярном соотношении гипофосфита и олефина 1:2 образуются диалкилфосфиновые кислоты [162].

Гипофосфористая кислота реагирует с непредельными соединениями с образованием аналогичных продуктов, однако выходы в этих реакциях значительно ниже и колеблются в пределах 9-40% [162, 216], 60% [217]. Попытки катализировать процесс алкоголями щелочных металлов или триэтиламино не привели к повышению выхода [162, 216].

С моноэфирами фосфонистых кислот были проведены реакции при 80-90°C с циклогексеном и несколькими циклическими олефинами и при 120-130°C с гекса-1,5-диеном, который дает как моно-, так и ди-присоединение, а также с бутилвиниловым эфиром [139].

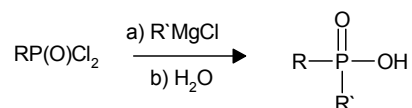
Известно также присоединение фенилфосфонистой кислоты к циклогексену [139].

При взаимодействии производных трицикло-[4.2.2.0]-дека-3,5-диена с гептилфосфонистой кислотой гидрофосфорилирование проходит селективно по схеме транс-присоединения к циклобутановой кратной связи [218]. Гидрофосфорилирование полиенов, в том числе циклоолигоенов может сопровождаться кросс-процессом, т.е. созданием новых углерод-углеродных связей, однако, сильные кислоты, например трихлоруксусная, блокируют, по-видимому, в циклоолигоенах часть кратных связей и препятствуют развитию кросс-процессов [219]. Кроме органических перекисей и гидроперекисей реакцию может инициировать перекись водорода в условиях кислого катализа [220].

Фосфонистые кислоты присоединяются к 1-алкинам в присутствии органических перекисных инициаторов с образованием как моноаддуктов (при этом образуется эквимолекулярная смесь цис- и транс-изомеров), так и бисаддуктов (при избытке непредельного соединения). Исключение представляет сам ацетилен (в этом случае образуются только бисаддукты) [221, 222].

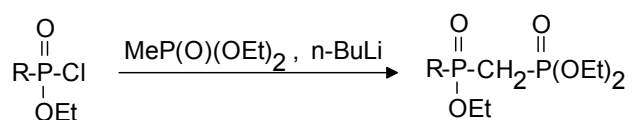
Реакции моноэфиров фосфонистых кислот с ацетиленами приводят как к моноприсоединению при 80-95°C, так и к бисприсоединению (по одной фосфорильной группе на каждый атом углерода в исходном ацетилене) при 140-180°C [139].

Реакции производных фосфоновых кислот с металлоорганическими соединениями.



При действии на дихлорангидриды фосфоновых кислот эквимольными количествами реактива Гриньяра (при избытке реактива в качестве главных продуктов образуются окиси третичных фосфинов) можно в некоторых случаях получить с невысоким выходом фосфиновые кислоты. Так была получена дифенилфосфиновая кислота с выходом 53% [140]. В подобных реакциях более реакционноспособных дихлорангидридов алкилфосфоновых кислот выходы целевых соединений более низкие. Плохие выходы достигаются также при использовании хлорокиси фосфора вместо дихлорангидридов фосфоновых кислот [140].

Выходы фосфиновых кислот значительно выше, если во взаимодействие с реактивом Гриньяра вводят амидохлорфосфонаты, во многих случаях они выше 75% [140]. Возможно использование диалкиловых эфиров фосфоновых кислот [223]. В некоторых случаях вместо реактивов Гриньяра были применены ариллитиевые соединения [139]. Монохлорангидриды моноэфиров фосфоновых кислот реагируют с литиевыми солями диалкилметилфосфонатов с образованием бисфосфорильных соединений [224, 225]:



При взаимодействии хлорокиси фосфора с MeAlR_4 (где Me - щелочной металл), после гидролиза реакционной смеси образуются фосфиновые кислоты с выходом $\approx 60\%$ [226].

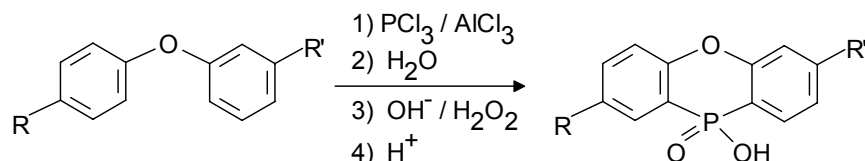
Несимметричные диарил- и алкиларилфосфиновые кислоты могут быть получены реакцией арил- или алкилдихлорфосфинов с $\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$ в присутствии хлорида меди с последующим гидролизом образовавшегося аддукта [139].

Реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях.

Высоко реакционноспособные диметиланилин и этиланилин фосфорилируются POCl_3 с образованием с умеренными выходами ди-(п-диалкиламинофенил)фосфиновых кислот [139].

В результате реакции Фриделя-Крафтса между ароматическими соединениями, PCl_3 и хлоридом алюминия образуется комплекс диарилхлорфосфина с хлоридом алюминия, из которого гидролизом и окислением кислородом воздуха получают диарилфосфиновую кислоту [139].

В реакцию Фриделя-Крафтса вступают также дифениловые эфиры с образованием фосфиновой кислоты с выходами 50-70% [227] :



Кроме ароматических соединений PCl_3 фосфорилирует третичный атом углерода в адамантовом каркасе, при двухкратном избытке адамантана получают хлорангидрид бисадамантилфосфиновой кислоты [228].

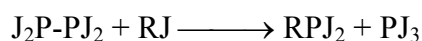
Так как 1,3-диадамantan получают изомеризацией пергидроаценафтена в присутствии безводного хлористого алюминия, это позволило объединить стадии изомеризации пергидроаценафтена и фосфорилирование адамантана и получить хлорангидрид бисадамантилфосфиновой кислоты взаимодействием пергидроаценафтена и PCl_3 в присутствии хлористого алюминия [228].

Алкилирование иодидов фосфора.

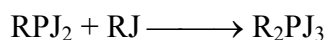
Образование фосфорорганических соединений со связями P-C в реакциях йодистых алкилов со смесями фосфора и йода или йодидами фосфора - сложные многостадийные процессы. Уникальная способность йодидов фосфора или смеси фосфора и йода легко образовывать соединения со связями P-C при взаимодействии с йодистыми алкилами (или

другими галоидными алкилами) обусловлена протеканием в растворах галогенофильного восстановления PJ_5 и промежуточных продуктов йодофосфониевого типа под действием аниона йода.

При смешении красного фосфора и йода (независимо от соотношения реагентов) образуется аддукт состава PJ_5 , который легко растворим в большинстве органических растворителей и, вероятно, в растворе представляет собой равновесную смесь йодидов P(III) и P(V) . Равновесная смесь образуется в результате галогенофильных превращений аддукта PJ_5 , последующих превращений продукта восстановления PJ_3 , а именно его димеризации (подобной димеризации диорганийодфосфинов, или димеризации PJ_3 в присутствии AlJ_3), где роль кислоты Льюиса, по-видимому, выполняет молекула йода. Димер PJ_3 далее галогенофильно восстанавливается до P_2J_4 и т.д. Самыми сильными нуклеофильными свойствами в равновесной смеси йодидов фосфора обладает P_2J_4 (или продукты его дальнейшего превращения), поэтому он, вероятно, первым вступает в момент образования во взаимодействие с йодистыми алкилами по схеме :



Образующийся алкилдийодфосфин, являясь более нуклеофильным агентом, алкилируется следующей молекулой йодистого алкила [229, 230] :



Йодистые алкилы и смесь фосфора и йода при нагревании до $100-110^\circ\text{C}$ образуют преимущественно продукты присоединения с двумя алкильными радикалами у атома фосфора, гидролиз которых приводит к фосфиновым кислотам. При более высокой температуре образуются также соединения с тремя алкильными радикалами, выход которых увеличивается с повышением температуры, кроме этого при использовании йодистых алкилов с длинной углеводородной цепочкой (пропил, бутил, октил) в соответствующих фосфиновых кислотах присутствуют примеси изомерных кислот [230].

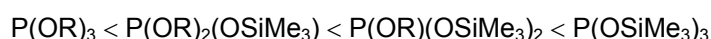
Силиловые эфиры кислот фосфора в синтезе фосфиновых кислот.

Силиловые эфиры - широкий и хорошо известный класс фосфорорганических соединений. Силиловые эфиры кислот трехвалентного фосфора успешно используются для решения многих синтетических проблем в биоорганической химии.

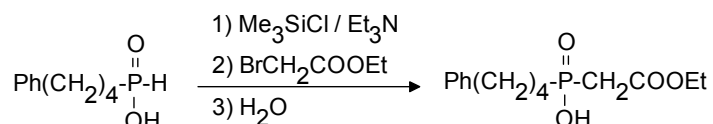
Эти эфиры легко вступают в реакции Арбузова, Перкова, реакцию присоединения по карбонильной группе и др. непредельным системам. Они используются также для синтеза эфиров, содержащих различные функциональные группы. Силиловые эфиры трехвалентного фосфора используются в синтезе благодаря их высокой реакционной способности в реакциях с различными органическими и металлоорганическими реагентами [231].

Реакция Арбузова.

Силиловые эфиры кислот P(III) также, как и алкиловые эфиры вступают в реакцию с алкилгалогенидами или ацилгалогенидами в соответствии с реакцией Арбузова. Реакция Арбузова со смешанными алкил-силил-фосфитами включает десилилирование с образованием галогенсиланов, а не дезалкилирование [232], что является положительным моментом, т.к. исключает побочное взаимодействие с участием выделившегося галогеналкана. Последовательная замена алкильных групп в молекуле фосфита на силильные повышает нуклеофильность трехкоординированного фосфорного центра так, что реакционная способность в реакции Арбузова повышается в следующей последовательности [232, 233]:



Для синтеза фосфиновых кислот использовали силилфосфониты [233], реакцию Арбузова проводили с относительно реакционными алкилирующими агентами:



Взаимодействие проходит при комнатной температуре, с количественным выходом; в результате мягкого гидролиза образующегося силилфосфината получают свободную фосфиновую кислоту. Еще одним преимуществом данной реакции по сравнению с классической реакцией Арбузова с участием алкилфосфонитов является возможность использования самой бромуксусной кислоты вместо ее эфира, при этом требуется дополнительное количество силилирующего агента [233].

Мягкий гидролиз силилфосфинатов при обработке водой позволяет использовать силилфосфониты для синтеза фосфиновых кислот, содержащих относительно гидролитически лабильные группы, например, карбамоильную [234].

Возможно использование различных галогенпроизводных, содержащих, например, диалкиламино- или диалкамино-группу [235, 236].

Силилфосфониты реагируют с ацилхлоридами с образованием α-карбонилфосфинатов. Аналогичные диалкилфосфониты реагируют при тех же условиях с разрывом связи P-C и образованием фосфонитов (RO)₂PCOOR [237].

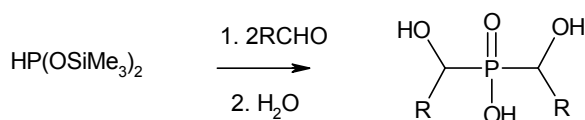
Бис(триметилсилил)гипофосфит, синтез которого взаимодействием аммонийной соли гипофосфористой кислоты с гексаметилдисилазаном был впервые опубликован Воронковым М.Г. и Мармур Л.З. [238], является очень реакционноспособным реагентом [239], при взаимодействии с галогенпроизводными в присутствии силилирующего агента может дважды вступать в реакцию Арбузова, образуя диалкилфосфиновые кислоты симметричного строения

[240]. При проведении реакции при низкой температуре (0°C) в среде хлористого метилена возможно использование двух различных галогенпроизводных для образования несимметричных фосфиновых кислот [241].

Триметилсилиловые эфиры фосфористой и фосфонистых кислот разнообразного строения взаимодействуют с бис(диалкиламино)метанами по схеме реакции Арбузова в присутствии катализатора - хлористого цинка при нагревании до 120°C с образованием соответственно фосфоната или фосфинатов с выходом 80-85%. Бис(триметилсилил)гипофосфит, содержащий в своей молекуле высокореакционноспособные фрагменты P-H и P-OSi, реагирует в аналогичных условиях с избытком бис(диалкиламино)метана по пути двойного диалкиламинирования с образованием бис(диалкиламинометил)фосфонитов [242-245].

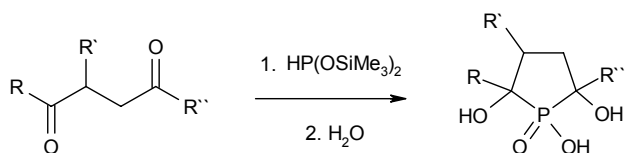
Реакции силиловых эфиров кислот P(III) с соединениями, содержащими кратные связи.

Аналогично алкилфосфонитам силиловые эфиры кислот трехвалентного фосфора способны присоединяться по кратным связям карбонильных соединений, азометинов, по двойным углерод-углеродным связям ненасыщенных карбонильных соединений и т.д. Бис(триметилсилил)гипофосфит способен присоединять две молекулы альдегида с образованием симметричных α-гидроксифосфиновых кислот [246]:



Бис(триметилсилил)гипофосфит [247] или силиловый эфир фосфонистой кислоты [248-250] реагируют с эпокси-соединениями в присутствии ZnCl_2 , образуя β-гидроксифосфиновые кислоты.

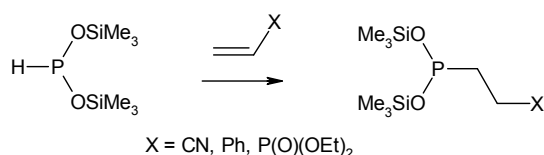
В реакции 1,4- или 1,5-дикетонов с бис(триметилсилил)гипофосфитом последний может взаимодействовать с обоими карбонильными группами, образуя пяти- или шестичленные циклические фосфиновые кислоты [251-253]:



Кроме кратной связи C=O бис(триметилсилил)гипофосфит способен присоединяться по кратной связи C=N азометинов [254]. Подобно моноалкиловым эфирам фосфонистых кислот моносилиловые эфиры этих кислот также взаимодействуют с тримером триазина, образуя α-аминоалкилфосфиновые кислоты [188, 255, 256].

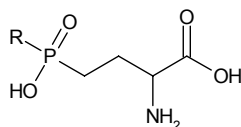
Силиловые эфиры фосфонистых кислот способны присоединяться по двойной связи углерод-углерод таких соединений, как эфиры ненасыщенных карбоновых кислот или сами эти кислоты (в этом случае требуется дополнительное количество силилирующего агента) [257-259, 264-267], ненасыщенные альдегиды [257, 260] или кетоны [257, 258, 261, 268], нитрилы ненасыщенных карбоновых кислот [249, 257, 258], нитроалкены [258, 262, 263].

Пудовик А.Н. с соавторами [269, 270] исследовали (1:1) присоединение бис(триметилсилил)гипофосфита к акрилонитрилу, стиролу, винилфосфонату.



Во всех описанных выше случаях бис(триметилсилил)гипофосфит для синтеза фосфиновых кислот выделяли предварительно в индивидуальном виде, что учитывая чрезвычайную чувствительность бис(триметилсилил)гипофосфита к влаге и кислороду воздуха, его способность самовоспламеняться при доступе воздуха, является большим недостатком его использования в качестве исходного реагента, а также образующихся силиловых производных [269, 270].

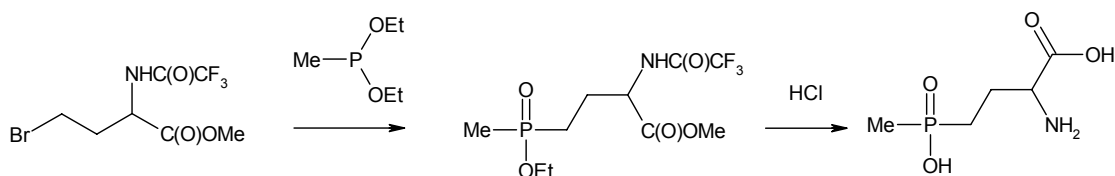
Методы синтеза фосфинотрицина и его аналогов.



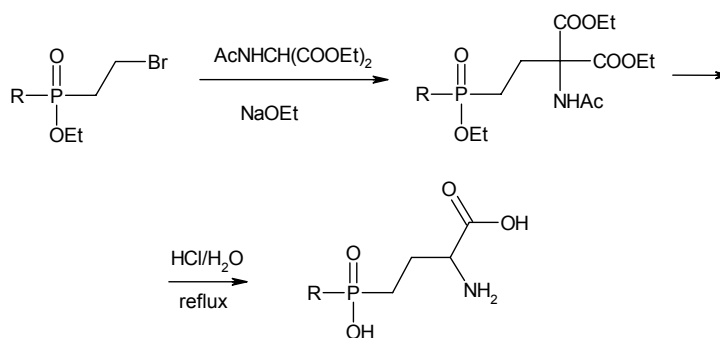
Фосфинотрицин ($R=\text{Me}$) - природное соединение, впервые было выделено из культур *Streptomyces viridochromogenes* и *Streptomyces hydroscopicus* в виде трипептида фосфинотрицил-L-аланил-L-аланин [183]. Фосфинотрицин и его аналоги ингибируют глутамин синтетазу - фермент, который играет определяющую роль в метаболизме аммиака в растениях и бактериях [183].

Аммонийная соль фосфинотрицина (коммерческое название “Баста” фирмы Хехст) является контактным гербицидом для фруктовых растений и виноградных культур. Аналоги фосфинотрицина ($R=\text{Et}, \text{PhCH}_2, \text{CH}_3\text{OCH}_2$) также обладают гербицидными свойствами [146, 271]. Кроме того, гербицидные свойства проявляет трипептид фосфинотрицил-L-аланил-L-аланин. Этот трипептид также активен против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий. Было обнаружено, что этот трипептид проявляет антибактериальную активность в 10000 раз выше, чем фосфинотрицин, однако, только фосфинотрицин эффективно ингибирует глутамин синтетазу *E.coli*. Предполагается, что трипептид более легко проникает в клетку, где гидролизует до фосфинотрицина, который и ингибирует фермент [183].

Интерес к биологической активности фосфинотрицина определил необходимость разработки методов синтеза фосфинотрицина и его аналогов. Первый синтез фосфинотрицина был осуществлен из N-защищенного гомосерина с последующим синтезом соответствующего бромида, взаимодействие последнего с диэтил метилфосфонитом и гидролиз продукта фосфорилирования дает целевую аминокислоту – фосфинотрицин [183].

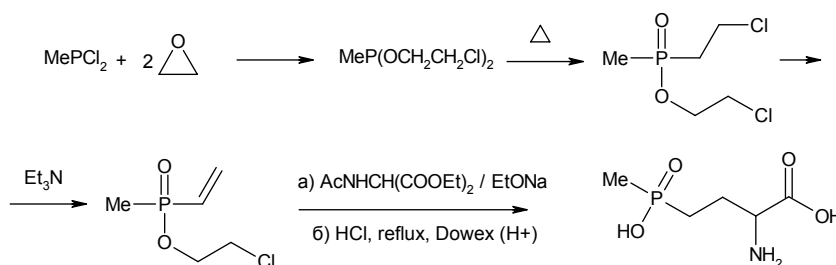


Синтез этил- и фенилфосфиновых аналогов осуществлен алкилированием ацетамидомалонового эфира соответствующими 2-бромэтилалкилфосфинатами с последующим гидролизом “сырого” промежуточного продукта [146]:

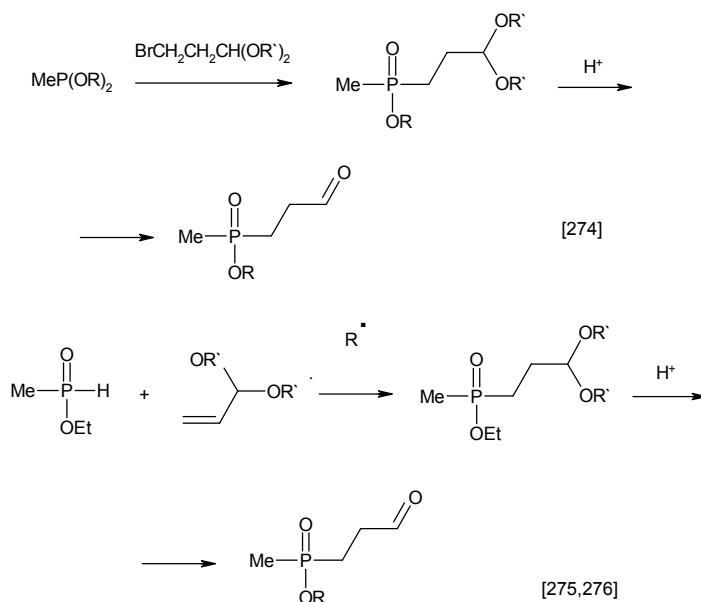


Из-за проблем, возникающих при получении 2-бромэтилфосфинатов, необходимых в качестве исходных соединений, этот метод характеризуется низким выходом. Фосфоновый аналог был получен этим же способом, исходя из 2-бромэтилфосфоната [272].

Самый высокий выход (35%) фосфинотрицина был получен при использовании в качестве исходного соединения 2-хлорэтилового эфира метилвинилфосфиновой кислоты в реакции с ацетамидомалоновым эфиром [273]:



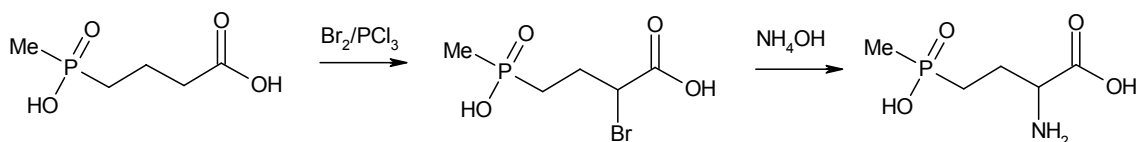
Были опубликованы также методы синтеза фосфинотрицина, включающие реакцию Штреккера на последней стадии, но различающиеся стадиями получения исходного соединения - реакция Арбузова или реакция присоединения [274-276]:



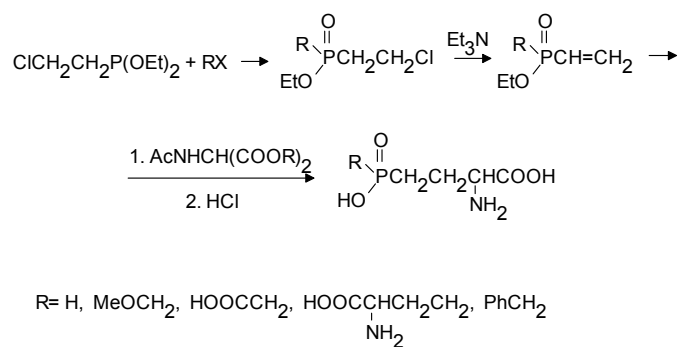
и последняя стадия - реакция Штреккера :



Кроме того, фосфинотрицин был получен бромированием 4-метилфосфинилбутановой кислоты с последующим аммонолизом водным раствором аммиака [277]:



Опубликован способ получения производных фосфинотрицина, которые имеют различные алкильные группы при атоме фосфора, или имеют заместители на азоте. В этом случае диэтиловый эфир 2-хлорэтилфосфонистой кислоты подвергается реакции Михаэлиса-Арбузова с алкилгалогенидами и дает 2-хлорэтилзамещенный фосфинат, который превращается в производное фосфинотрицина взаимодействием с ацетамидомалоновым эфиром [146, 278] :



Для синтеза аналогов фосфинотрицина, содержащих гидроксигруппу в α -положении, используется присоединение моноэфиров фосфонистых кислот к альдегидам [279].

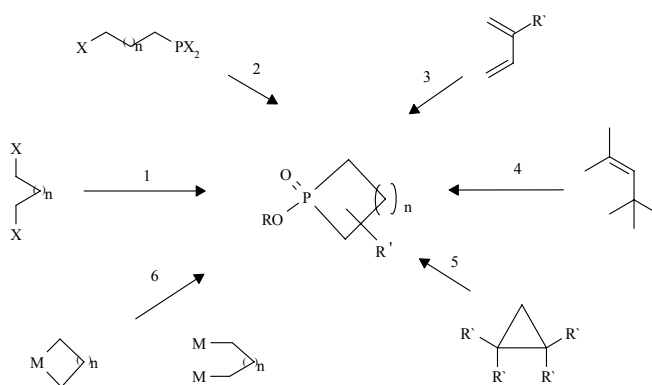
Разработан также способ получения оптически активного фосфинотрицина и его аналогов с использованием никелевого комплекса, полученного в виде основания Шиффа из (S)-o[(N-бензилпропил)амино]-бензофенона и глицина, взаимодействием этого комплекса с фосфорсодержащими алкилгалогенидами [280].

Методы синтеза циклических фосфиновых кислот.

Циклические фосфиновые кислоты являются структурными аналогами циклических фосфодиэфиров, многие из которых играют важную метаболическую и регуляторную роль [281-283]. Однако, циклические фосфодиэфиры легко расщепляются гидролитически и ферментативно, что осложняет их изучение, а также использование для регуляции важных метаболических процессов. Эти трудности можно предотвратить, используя синтетические аналоги фосфодиэфиров - циклические фосфиновые кислоты.

Но, несмотря на потенциальную возможность использования циклических фосфиновых кислот в качестве антиметаболитов и ингибиторов ферментов, такое их применение довольно редко [284, 285]. Это в значительной мере объясняется трудностями, связанными с существующими методами синтеза циклических фосфиновых кислот. Опубликованные методы синтеза циклических фосфинатов страдают или низким выходом, или использованием условий реакции, несовместимых с присутствием различных функциональных групп. Каждый из известных методов имеет свои ограничения, например, размер цикла синтезируемых циклических фосфинатов, доступность исходных реагентов.

Приведенная ниже схема суммирует некоторые подходы к синтезу циклических фосфиновых кислот.



- 1 - а) $P(OR)_3$, Δ ; б) HBr ; в) PCl_5 ; г) Mg ; д) H_3O^+ ; 2 - а) ROH , пиридин; б) Δ ; 3 - а) $ROPCl_2$ или PX_3 ; б) H_2 ; 4 - а) $PCl_3 \times AlCl_3$; б) H_2O ; 5 - а) $i\text{-Pr}_2N\text{-PCl}_2 \times AlCl_3$; б) HCl , H_2O , Δ ; 6 - $ROP(O)Cl_2$ или а) $ROPCL_2$; б) $[O]$.

Внутримолекулярная нуклеофильная атака на фосфинилдихлорид (1) была одной из первых реакций синтеза циклических фосфиновых кислот, но этот метод включает несколько стадий и, в результате, имеет низкий общий выход циклических фосфинатов [139]. Вариацией этого метода является внутримолекулярная реакция Арбузова соответствующих ω -галогеналкилфосфонитов (2) [139].

Реакция Мак-Кормака циклоприсоединения 1,3-диена к алкилдихлорфосфиту или тригалогенфосфину (3) позволяет синтезировать различные кислоты фосфоланового ряда, но ограничена синтезом только пятичленных циклических фосфиновых кислот [139]. Доступность исходных диенов может вызывать трудности и в зависимости от структуры диена иногда требуется длительное время и жесткие условия реакции.

Похожая реакция фосфоний-иона с замещенными олефинами (4), разработанная Мак-Брайдом обеспечивает доступ к циклическим кислотам фосфетанового ряда [139]. Этот метод ограничен алкилированными четырехчленными циклическими фосфоновыми кислотами из-за требований карбокатионной перегруппировки. Эти же ограничения характерны для реакции внедрения фосфоний-иона в циклопропановое кольцо (5) [286].

Подход, обеспечивающий большее разнообразие в размере цикла синтезированных циклических фосфиновых кислот, основан на реакции диметаллоорганических или металлоциклоорганических соединений с дихлорфосфатами или дихлорфосфитами (6) [287, 288]. Однако, ряд функциональных групп не совместимы с сильными нуклеофилами и/или основными металлоорганическими соединениями, которые используются в этом типе циклизации. Кроме того, некоторые α,ω -диметаллоорганические соединения довольно трудно получить, 1,3-дигалогеналканы не дают соответствующих реактивов Гриньяра с хорошим выходом из-за конкурирующих внутримолекулярных реакций циклизации или β -элиминирования [289, 290], поэтому весьма актуален поиск перспективного метода синтеза циклических фосфиновых кислот с непосредственным использованием α,ω – дигалогеналканов.

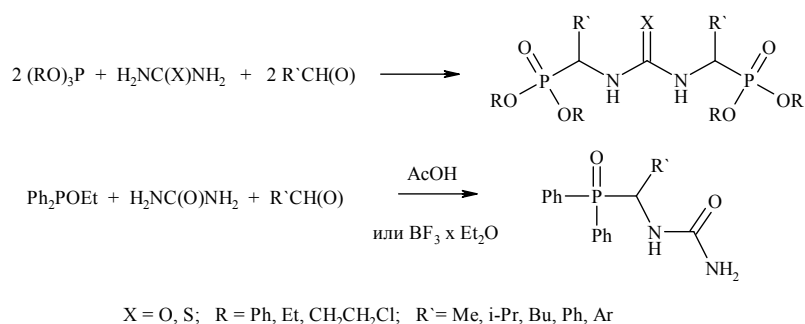
Амидоалкилирование соединений трехвалентного фосфора.

Реакции Кабачника-Филдса, одной из классических реакций фосфорорганической химии, посвящено достаточно много публикаций обзорного характера [291, 292]. Наиболее распространенной версией реакции является аминоалкилирование гидрофосфорильных соединений, трехкомпонентная реакция с участием аминов, карбонильных и гидрофосфорильных соединений. Достаточно широко используется двухкомпонентная версия,

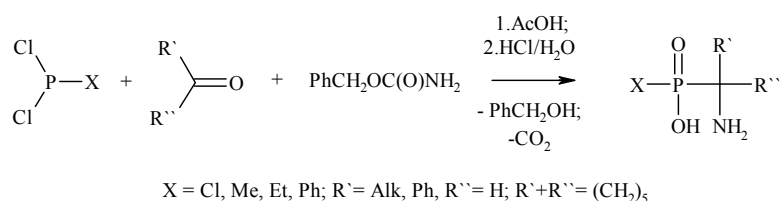
реакция Пудовика, иногда называемая как “Phospha-Michael” с предварительным синтезом соответствующего шиффа основания.

В свою очередь использование амидов или карбаматов в реакции Кабачника-Филдса является менее изученным вариантом обсуждаемой реакции. Тем не менее, амидная версия трехкомпонентной реакции карбонильных соединений, производных трехвалентного фосфора и амидов или карбаматов в качестве амино-компоненты заслуживает внимательного изучения, т.к. это наиболее простой путь к N-защищенным α-аминоалкилфосфорильным соединениям, перспективным блокам для построения более сложных молекул пептидного характера.

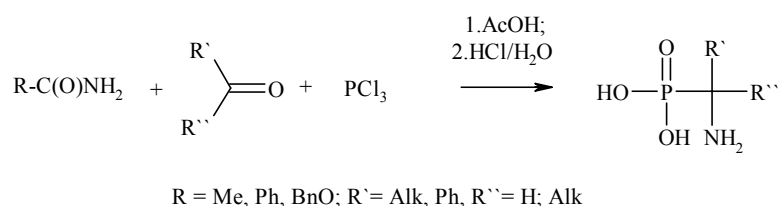
Первоначально амидный вариант реакции был предложен для мочевины или тиомочевины с использованием трифенилфосфита и альдегидов с нагреванием смеси реагентов в дихлорэтаноле или толуоле и выделением продуктов взаимодействия как с участием одного, так и обоих атомов азота мочевины [293-295]. С несколько более скромными результатами в реакции могут быть использованы триалкилфосфиты и другие эфиры кислот трехвалентного фосфора, а также N-монозамещенные мочевины [294-297].



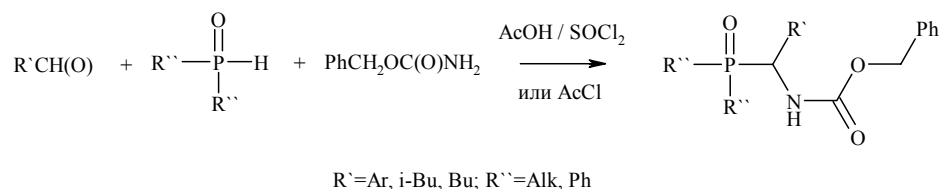
Достаточно много работ было посвящено развитию процедуры амидоалкилирования хлоридов трехвалентного фосфора в уксусной кислоте (реакция Олексижина) [298-303].



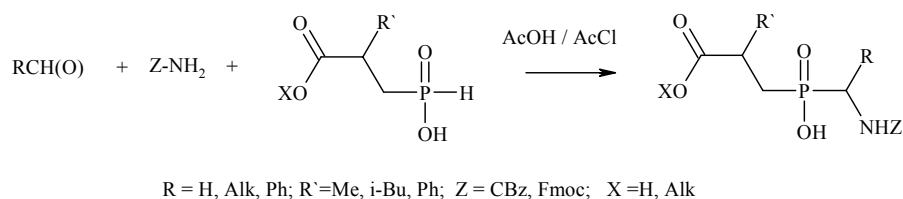
Положительные результаты были получены с использованием амидов и N-алкилированных карбаматов, в качестве карбонильной компоненты могут быть использованы как альдегиды, так и кетоны [300-301].



Позднее была предложена модификация этой процедуры с использованием диалкилфосфитов в смеси уксусной кислоты и тионилхлорида, а также в ацетилхлориде с участием альдегидов или кетонов, амидов или карбаматов [304-309]. Применение бензилкарбамата в среде ацетилхлорида позволяет получить N-бензилоксикарбонильные производные α -аминоалкилфосфорильных соединений, представляющих интерес для пептидного синтеза [304, 307].

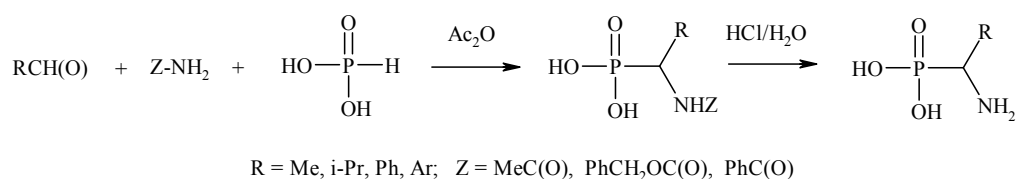


Процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в смеси ацетилхлорида и уксусной кислоты была предложена с целью синтеза фосфиновых псевдо-пептидных блоков с участием предварительно полностью гидролизованной фосфонистой компоненты [310], вероятно, по причине частичного дезалкилирования эфирных алкоксифосфорильных и алкоксикарбоксильных фрагментов, наблюдаемого в ацетилхлориде [304, 305].

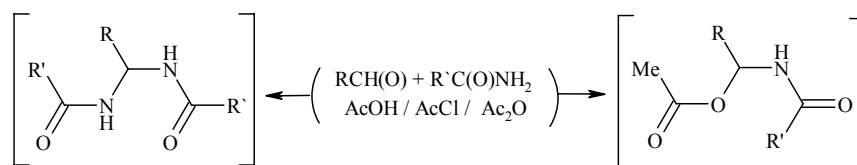


Обычно N-ацилированные α -аминофосфоновые производные без выделения подвергались кислотному гидролизу с выделением α -аминоалкилфосфоновых кислот со свободной аминогруппой [297-301]. В этой связи актуальным является поиск более мягких условий синтеза N-защищенных производных α -аминоалкилфосфорильных соединений по причине частичной потери эфирных групп у фосфорильного фрагмента целевой молекулы, что затрудняет выделение продукта.

Относительно мягкая процедура амидоалкилирования была предложена для фосфористой кислоты и амидов и заключалась в добавлении альдегида к предварительно нагретой смеси реагентов в уксусном ангидриде [311].



В качестве возможных интермедиатов в реакции амидоалкилирования соединений трехвалентного фосфора были предложены N,N'-алкилиденбисамиды [311] и O,N-полуаминали – 1-(ациламино)алкил ацетаты [312].

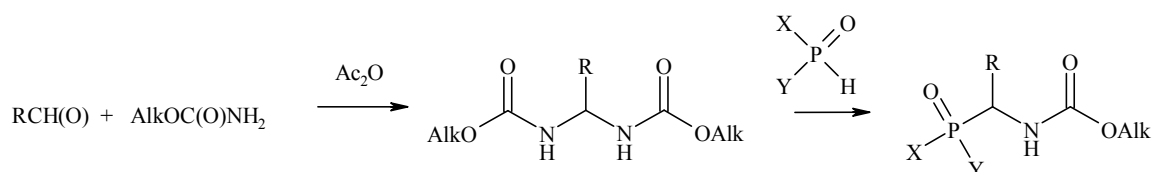


N,N'-Арилиден- или N,N'-алкилиденбисамиды (IV) предлагались [311] как вероятные интермедиаты в реакции амидоалкилирования, т.к. достаточно легко образуются из карбонильных соединений и амидов [313-315], однако они не были выделены из реакционной среды [311]. Полуаминали также были постулированы в качестве интермедиатов этой реакции, однако, и эти соединения не были выделены из реакционной среды [312].

Трехкомпонентный неклассический вариант реакции Кабачника-Филдса, первоначально предложенный для амидов в качестве amino-компоненты, и альдегидов и хлоридов трехвалентного фосфора в уксусной кислоте [298-303], а также аналогичная процедура с участием диалкилфосфитов в смеси уксусной кислоты и хлористого тионила [314] или в хлористом ацетиле [305-309] или смеси хлористого ацетила с уксусной кислотой [310] привлекают своей простотой построения α-аминофосфорильной функции.

К сожалению эти синтетические подходы имеют недостатки, связанные с низкими выходами при использовании алифатических альдегидов и со значительным дезалкилированием эфирных фрагментов в целевой молекуле, особенно в среде хлористого ацетила, что обусловлено наличием хлористого водорода, образующегося при взаимодействии гидрофосфорильного соединения с хлористым ацетилом. Последнее осложняет возможность сохранения N-защитной группы в молекуле образующейся α-аминофосфиновой кислоты, что важно при использовании псевдо-пептидных “билдинг” блоков для дальнейшего пептидного синтеза.

Литературный анализ позволяет заключить, что более мягкая процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида может быть достаточно удобной, что позволит получить N-защищенные α-аминоалкилфосфорильные соединения.



Вероятно, процесс начинается с конденсации амида с карбонильным соединением с образованием N,N'-алкилиденбисамида предполагаемого раннее, который далее фосфорилируется с образованием α -амидофосфорильного соединения. Опубликованные в литературе данные вызывают ряд интересных вопросов, исследованию которых могут быть посвящены дополнительные более тщательные исследования этой реакции.

Предварительный синтез N,N'-алкилиденбисамидов и изучение их в реакции с различными гидрофосфорильными соединениями и влияния различных факторов на протекание взаимодействия интермедиатов с P(O)-H соединениями, возможно, позволит выяснить механизм трехкомпонентной реакции. Использование в этой процедуре в качестве фосфорной компоненты соответствующих фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты, даст желаемые псевдо- α , α' -дипептиды.

Анализ литературных данных позволяет надеяться, что удачная модификация процедуры амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в уксусном ангидриде может быть распространена на более широкий ряд функционально замещенных фосфонистых кислот, альдегидов и карбаматов, содержащих защитные селективно удаляемые группы, например, Boc-NH₂, Cbz-NH₂, или FMoc-NH₂ и др.

Эта процедура может быть основой для развития общего метода амидоалкилирования функционально замещенных фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты. Разработка этой методики позволит расширить дизайн аминокислотных кислот и предложить общий метод синтеза новых фосфиновых кислых псевдо- α , α' -дипептидов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

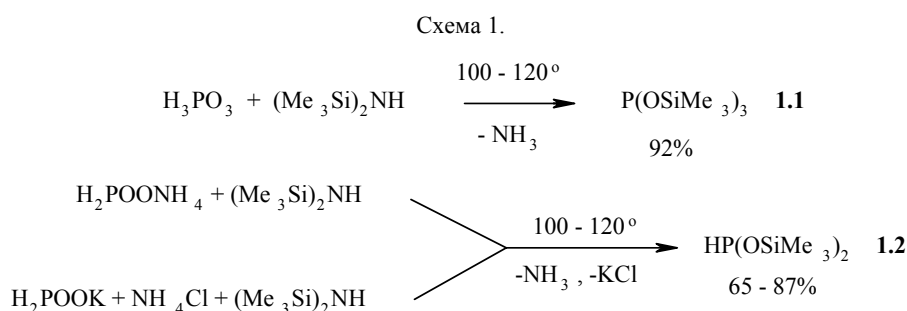
2.1 МЕТОД СИНТЕЗА ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ

2.1.1 Двойная реакция Арбузова. Диалкилфосфиновые кислоты симметричного строения

Реакция Арбузова является одним из наиболее известных методов образования фосфор-углеродной связи. Классический вариант этого широко используемого метода обычно предполагает необходимость предварительного синтеза соответствующих эфиров кислот трехвалентного фосфора, выделение в качестве побочного продукта алкилгалогенида. В случае близкой реакционной способности последнего к реакционной способности исходного электрофила происходит образование побочных продуктов. Кроме того, для получения свободной фосфоновой или фосфиновой кислоты из образующегося в результате реакции фосфоната или фосфината необходим гидролиз, в результате чего сильно ограничен синтез функционально замещенных фосфиновых кислот, содержащих гидролитически лабильные группы.

Применение процедуры, включающей силилирование гидрофосфорильных соединений с образованием фосфорилирующего агента *in situ* в реакционной массе и последующее взаимодействие его с соответствующим электрофилом позволяет разрешить эти проблемы. Алкоголиз силиловых эфиров протекает в мягких условиях с сохранением малоустойчивых функциональных групп, что позволяет разработать методы синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот различного строения.

Настоящая работа в значительной степени построена на использовании силиловых эфиров трехвалентного фосфора (схема 1) в развитии методологии синтеза фосфорных структурных изостеров аминокислот и пептидов.



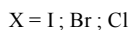
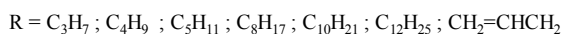
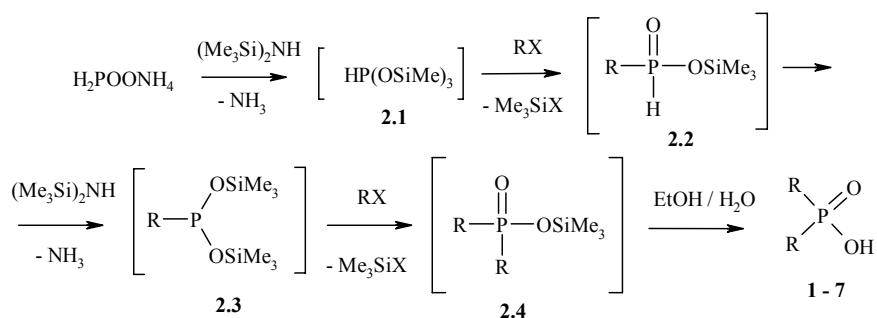
Трис(триметилсилил)фосфит **1.1** *in situ* в качестве фосфорилирующего агента был использован нами для получения ω-фосфоновых аналогов и гомологов глутаминовой кислоты, методы получения которых мы предлагаем во второй части настоящей работы. Мало изученным к началу наших исследований был бис(триметилсилил)гипофосфит **1.2**, синтез

которого впервые опубликовали Воронков М.Г. и Мармур Л.З. [238]. Наличие Р-Н и POSiMe_3 – фрагментов при трехвалентном атоме фосфора определяет весьма высокую потенциальную реакционную способность бис(триметилсилил)гипофосфита (**БСГ**) **1.2** в реакциях присоединения по типу реакций Михаэля, Пудовика, Абрамова, в превращениях по типу реакций Арбузова, Кабачника-Филдса. С другой стороны именно наличие высоко реакционноспособных фрагментов в молекуле **БСГ** объясняет недостаточную изученность этого соединения из-за трудности работы с ним.

В этой связи нами был предложен новый подход к развитию методологии синтеза на основе этого уникального соединения. Мы предлагаем “*one-pot*” процедуру, проведение реакций образования бис(триметилсилил)гипофосфита *in situ* и его участие в дальнейших превращениях без выделения различных промежуточных продуктов. Чрезвычайно высокая чувствительность бис(триметилсилил)гипофосфита к гидролизу и окислению соответственно влагой и кислородом воздуха, его способность к самовоспламенению при доступе кислорода, обуславливают необходимость исключения операции предварительного получения и выделения ключевого интермедиата реакции. Поэтому развитие процедуры с проведением всей цепочки превращений в одном реакционном сосуде, без выделения бис(триметилсилил)гипофосфита, а также промежуточных силилфосфонитов и силилфосфинатов, является не просто и не только удобным, а в большей степени необходимым подходом в развитии методологии формирования двух фосфор-углеродных связей и несомненно является большим преимуществом предлагаемого метода.

На первых стадиях исследования для подтверждения приводимой схемы реакции бис(триметилсилил)гипофосфит (**БСГ**) был получен взаимодействием гипофосфита аммония и гексаметилдисилазана, выделен в индивидуальном виде и затем вводился в реакцию с галогеналканами. Синтез диалкилфосфиновых кислот, как симметричного, так и несимметричного строения, осуществляли также используя смесь гипофосфита калия и аммония хлористого. В этом случае выход ключевого бис(триметилсилил)гипофосфита несколько ниже (65%) по сравнению с выходом из аммоний гипофосфита (89%). Однако, использование гипофосфита калия расширяет возможности данного метода синтеза фосфиновых кислот. Использование гипофосфита натрия менее эффективно, так как он существует в виде гидрата. Ключевой интермедиат предложенного нами метода синтеза диалкилфосфиновых кислот - бис (триметилсилил)гипофосфит (**БСГ**) **2.1** (схема 2), способен последовательно взаимодействовать с двумя галоидными алкилами по типу реакции Арбузова с образованием двух фосфор-углеродных связей. Метод использует свойство гидрофосфорильных соединений под воздействием силилирующих агентов образовывать силиловые эфиры производных трехвалентного фосфора.

Схема 2



Промежуточные гидрофосфорильные соединения **2.2**, содержащие одну фосфор-углеродную связь, образовавшуюся в результате взаимодействия гипофосфита **2.1** с первой молекулой галогеналкана по схеме арбузовской перегруппировки, взаимодействуют с гексаметилдисилазаном и в условиях реакции превращаются в силиловые эфиры фосфонистых кислот **2.3** (схема 2). Генерированные *in situ* эфиры **2.3** способны подвергаться новому превращению по типу реакции Арбузова с образованием второй фосфор-углеродной связи, что приводит к триметилсилиловым эфирам фосфиновых кислот **2.4**, после алкоголиза которых образуются целевые диалкилфосфиновые кислоты **1-7** симметричного строения (схема 2).

Наилучшие результаты (выходы фосфиновых кислот 40-70%) получены при использовании алкилбромидов нормального строения, хлористого бензила или хлоруксусного эфира. Применение иодалканов дает заметно худшие результаты (выход 17%), вероятно, вследствие протекания побочных реакций с участием триметилйодсилана, образующегося в ходе синтеза [152, 153]. Однако, проведение реакции предварительно синтезированного бис(триметилсилил)гипофосфита (**2.1**) *in situ* с двумя эквивалентами иодалкана в более мягких условиях в сухом растворителе на холоду дает значительно лучшие результаты (40-70%).

В некоторых случаях в спектре ЯМР ^{31}P реакционной массы на стадии образования целевого триметилсилилового диалкилфосфиновой кислоты наблюдались сигналы в области 10-20 м.д., соответствующие бис(триметилсилиловым) эфирам фосфоновых кислот, образующимся, вероятно, при окислении промежуточных силилфосфонитов, однако примеси составляли не более 5% и легко удалялись при выделении целевых продуктов.

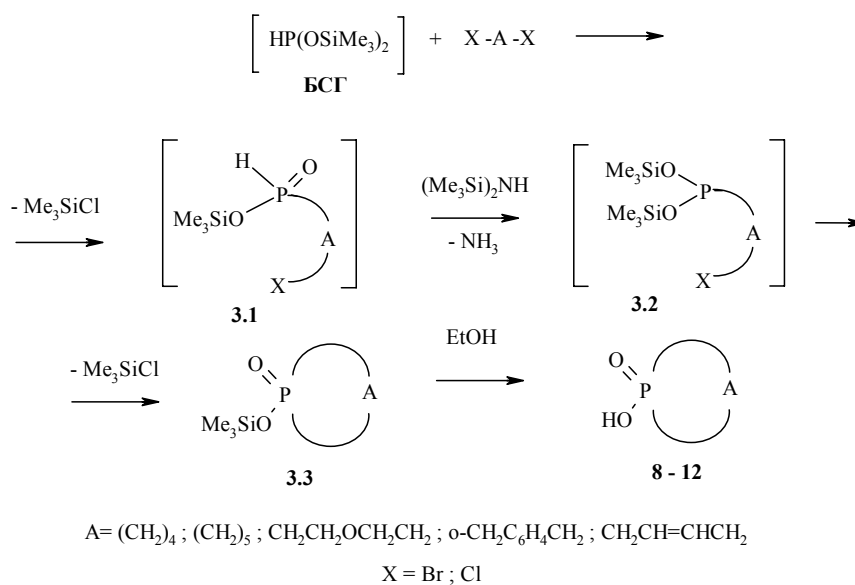
2.1.2 Синтез циклических фосфиновых кислот.

Как уже отмечалось в литературном обзоре, до начала наших исследований не существовало удобного общего метода синтеза циклических фосфиновых кислот, позволяющего варьировать строение цикла.

Предлагаемый нами метод синтеза фосфиновых кислот из гипофосфитов позволяет, используя в качестве галогенпроизводных α,ω -дигалогеналканы, получать различные циклические фосфиновые кислоты **8-12** (схема 3).

Идеология синтеза основывается на последовательном образовании двух фосфор-углеродных связей с промежуточным силилированием гидрофосфорильной формы **3.1**, содержащей одну фосфор-углеродную связь, образовавшуюся в результате первой реакции Арбузова с участием бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) *in situ* и молекулы α,ω -дигалогеналкана. Образовавшийся *in situ* ω -галогеналкилфосфонит **3.2** содержит два реакционных центра – нуклеофильный атом трехвалентного фосфора, генерированный *in situ* в условиях реакции, и электрофильный ω -углеродный атом при атоме галогена.

Схема 3



Это создает благоприятные условия для протекания внутримолекулярной арбузовской перегруппировки в результате атаки неподеленной электронной пары атома фосфора по электрофильному ω -углеродному атому с выделением триметилсилилгалогенида и образованием второй фосфор-углеродной связи и соответствующего силилового эфира циклического фосфината **3.3**, величина цикла которого обусловлена длиной углеводородной цепочки А (схема 3).

Были получены пяти- и шестичленные циклические фосфиновые кислоты после алкоголиза соответствующих силиловых эфиров **3.3** с выходами 31-43%. Для уменьшения межмолекулярных реакций использовали разбавление абсолютным толуолом или ксилолом.

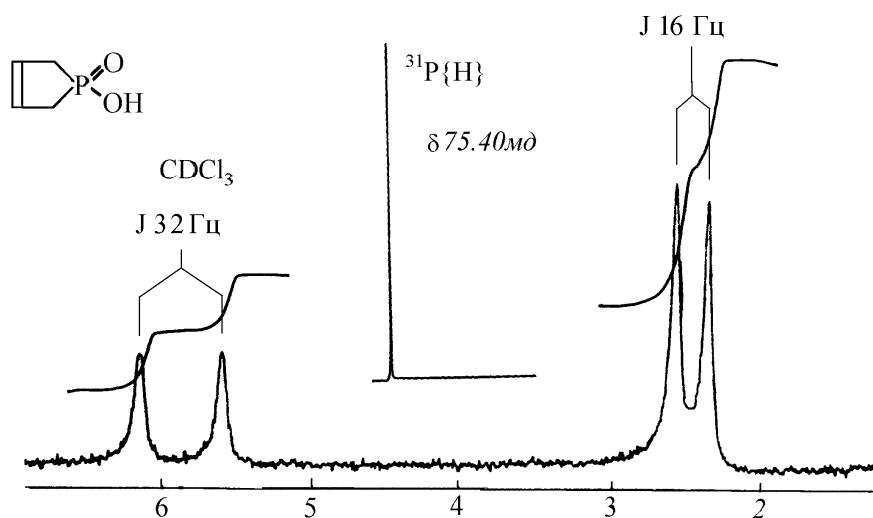


Рис.1. ^{31}P и ^1H ЯМР спектры 1-гидрокси-1-оксо-3-фосфолена **12** ($25\div 30^\circ\text{C}$).

Низкий выход 1-оксо-1-триметилсилилокси-3-фосфолена (16%) можно объяснить существованием 1,4-дибром-2-бутена в основном в более стабильной *транс*-форме, которая при взаимодействии с бис(триметилсилил)гипофосфитом в присутствии силазана, вероятно, в большей степени дает полимерные продукты. Спектр ^1H ЯМР 1-гидрокси-1-оксо-3-фосфолена **12**, приведенный на рис.1, возможно свидетельствует о конформационной лабильности пятичленного фосфоленового цикла.

Для более напряженных пятичленных циклических фосфиновых кислот характерно появление сигнал ядра фосфора в спектре ЯМР ^{31}P в области 75-84 м.д., в то время как для шестичленных циклов характерен химический сдвиг в области 40-60 м.д.

Были проведены эксперименты с участием бромистого метилена и 1,2-дибромэтана с целью получить шестичленные трифосфорильные и дифосфорильные циклы соответственно. Несмотря на то, что в спектре ЯМР ^{31}P реакционной массы присутствуют сигналы в области 40-60 м.д., соответствующие силиловым эфирам фосфиновых кислот, выделить какие-либо соединения не удалось. Вероятно, в ходе реакции происходит образование полифосфорильных соединений.

Множество различных диэлектрофилов, которые взаимодействуют с бис(триметилсилил)гипофосфитом - ключевым интермедиатом синтеза, и мягкие условия реакции могли бы в конечном счете сделать доступными широкий спектр циклических фосфиновых кислот с потенциальной биологической активностью.

Метод представляет собой весьма короткий путь к целевым циклическим фосфиновым кислотам, в препаративном плане очень прост и найдет применение в синтезе аналогов природных циклических фосфатов.

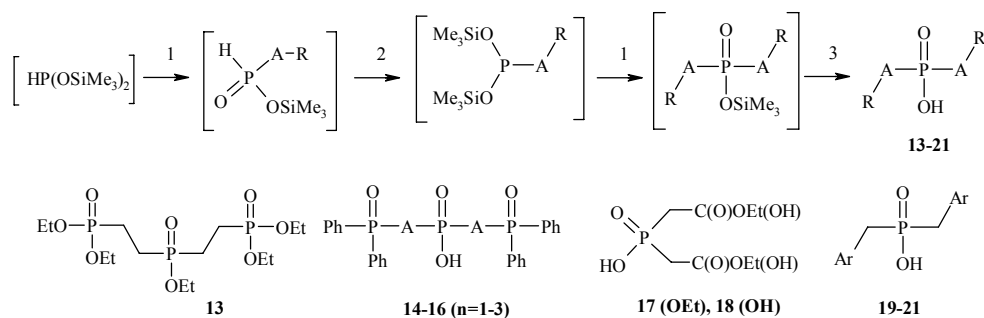
Действительно, привлекательность этого метода нашла подтверждение - вслед за нашей публикацией, посвященной синтезу диалкилфосфиновых и циклических фосфиновых кислот [154], предложенная нами процедура синтеза циклических соединений на основе бис(триметилсилил)гипофосфита, образующегося из гипофосфита аммония и гексаметилдисилазана и взаимодействующего с α,ω -дигаллогеналканами, была использована группой исследователей, специализирующейся в области синтеза гетероциклов, с проведением синтеза в кипящем мезитиле [155].

2.1.3 Функционально замещенные фосфиновые кислоты симметричного строения.

Предложенная процедура синтеза диалкилфосфиновых кислот путем двойной арбузовской перегруппировки была распространена на использование в качестве функционально замещенных галогеналканов ω -галогеналкилфосфорильных соединений, бензилгалогениды, галогенуксусных эфиров и ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров.

Использование ω -галогеналкилфосфорильных соединений в процедуре синтеза фосфиновых кислот симметричного строения позволяет получить соединения **13-16**, содержащие три фосфорильных фрагмента. При использовании диэтил 2-бромэтилфосфоната и 2-бромэтилдифенилфосфиноксида атомы фосфора образовавшейся молекулы целевой фосфиновой кислоты соединены двумя метиленовыми фрагментами $A = (CH_2)_2$, что приводит к характерному значительному расщеплению сигналов ядер фосфора в спектре ЯМР ^{31}P . В спектрах наблюдаются два сигнала различной интенсивности: дублеты 30.8 м.д. (для фосфонатного фрагмента) и 35.0 м.д. (для фосфиноксидного) и константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{P-P}$ 69.0 Гц и $^2J_{P-P}$ 51.3 Гц, отвечающие двум крайним атомам фосфора образовавшейся молекулы соответственно фосфонатной или фосфиноксидной природы.

Схема 4.



1. X-A-R, 2. $(Me_3SiO)_2P-A-R$, 3. $EtOH/H_2O$
X = Br, Cl; A = $(CH_2)_n$, n = 1 (**14**), 2 (**15**), 3 (**16**), R = $P(O)Ph_2$; n = 2, R = $P(O)OEt_2$ (**13**)
n = 1, R = COOEt (**17**), COOH (**18**), Ar = Ph (**19**), $p-CF_3O-C_6H_4$ (**20**), $m-MeC(O)-C_6H_4$ (**21**)

При увеличении или уменьшении числа метиленовых фрагментов в случае использования 3-бромпропилдифенилфосфиноксида или хлорметилдифенилфосфиноксида подобное спин-

спиновое взаимодействие не наблюдали, спектр ЯМР ^{31}P представляет собой два синглета, соотношение интенсивности сигналов - 2:1.

Необходимо отметить, что в процессе двойной арбузовской перегруппировки выделяется два эквивалента триметилсилилгалогенида, активность которого, например, триметилсилилбромид, достаточно высока, для того, чтобы в значительной степени дезалкилировать эфирные связи при атоме фосфора, что нами и было замечено при использовании диэтил 2-бромэтилфосфоната в качестве алкилгалогенида в исследуемой реакции. Использование алкилхлоридов сопровождается выделением триметилсилилхлорида, способность которого к побочной реакции дезалкилирования много ниже, однако и реакционная способность алкилхлоридов в целевом процессе двойной арбузовской перегруппировки заметно ниже по сравнению с бромидом.

В этом плане использование ω -галогеналкилфосфиноксидов более предпочтительно по сравнению с аналогичными фосфонатами. Тем не менее, ω -галогеналкилфосфонаты или фосфинаты с успехом могут быть использованы в процедуре двойной арбузовской перегруппировки с добавлением стадии дополнительной этерификации целевого продукта, например, обработкой избытком триэтилортоформиата. В этом случае происходит этерификация всех кислых групп при атомах фосфора, в том числе и кислой функции при центральном атоме фосфора, и выделение полностью этерифицированного продукта не вызывает затруднений. Дополнительная этерификация трифосфорильного соединения была проведена нами в случае использования диэтил 2-бромэтилфосфоната в качестве галогеналкил-компоненты в исследуемой реакции. Бис[(диэтоксифосфинил)этил]фосфиновая кислота была выделена после обработки триэтилортоформиатом в виде этилового эфира **13** хроматографией на силикагеле.

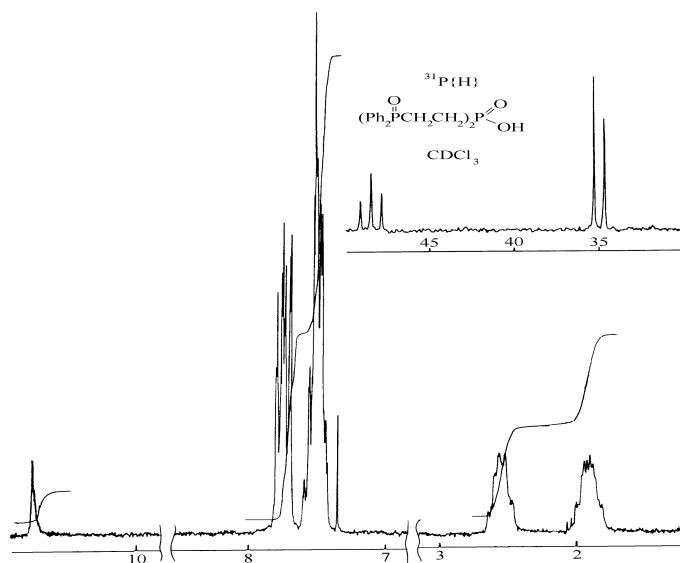


Рис.2. Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H бис[2-(дифенилфосфинил)этил]фосфиновой кислоты **15**.

Фосфиноксидный аналог **15** был получен с хорошим выходом, выделен и очищен хроматографией на силикагеле без дополнительной этерификации центральной кислой фосфиновой функции. Спектр бис[2-(дифенилфосфинил)этил]фосфиновой кислоты приведен на рисунке 2.

Симметричные фосфиновые кислоты **13-16**, содержащие фосфиноксидный или фосфонатный фрагменты, являются структурными аналогами комплексообразующих соединений - подандов, в молекуле которых наряду с двумя фосфорильными групп на концах молекулы имеется еще гидроксифосфорильная функция в центре молекулы. Известно, что и поданды, и фосфиновые кислоты [158-161], обладают комплексообразующими и экстракционными свойствами. Вероятно, и трифосфорильные соединения перспективны в этом плане.

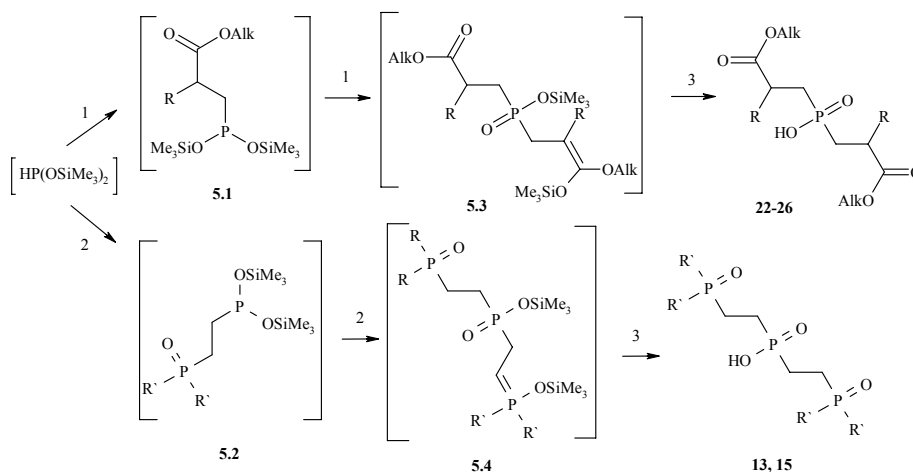
Для синтеза симметричных фосфиновых кислот (**17-21**) в качестве галогенпроизводных использовались хлор- и бромуксусные эфиры и замещенные в ароматическом фрагменте бензилгалогениды {Ar=Ph (**19**), p-CF₃C₆H₅ (**20**), m-MeO-C₆H₅ (**21**) (схема 4)}. Синтез фосфиновых кислот (**13-21**) проводили при одновременном смешивании всех исходных реагентов. Целевые продукты выделены и очищены хроматографией на силикагеле и (или) кристаллизацией и представляют собой белые кристаллические вещества.

2.1.4 Двойное присоединение по Михаэлю-Пудовику.

2.1.4.1 Синтез фосфиновых кислот симметричного строения.

Акрилаты и винилфосфорильные соединения в качестве непрелых компонентов синтеза.

Схема 5



1 - CH₂=C(R)C(O)OAlk, 2 - CH₂=CHP(O)R'₂, 3 - EtOH;
R = H, Me, i-Bu, CH₂C(O)OAlk, CH₂CH₂C(O)OAlk, R' = Ph, OEt

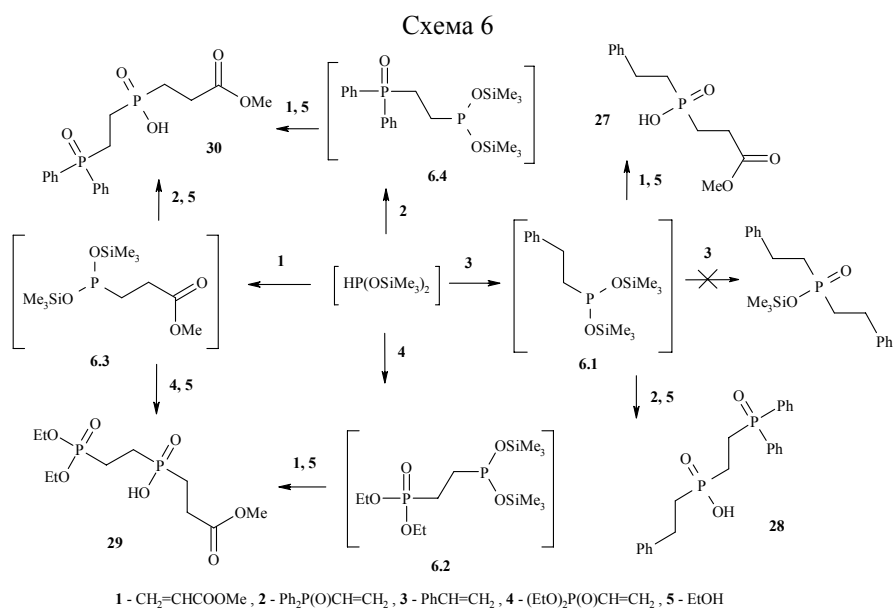
Бис(триметилсилил)гипофосфит (БСГ) *in situ* присоединяется по активированной двойной углерод-углеродной связи акриловой системы с образованием силилфосфонитов, которые в свою очередь *in situ* способны присоединяться ко второй молекуле акрилата с образованием фосфиновых дикарбоновых кислот симметричного строения. Кроме того, мы нашли, что

аналогичное двойное присоединение по типу реакции Михаэля-Пудовика происходит также к винилфосфорильным соединениям.

В качестве α,β -непредельных карбоксильных и фосфорильных соединений были изучены метилакрилат, этилметакрилат, этиловый эфир α -изобутилакриловой кислоты, диметилвый эфир итаконовой кислоты, диэтиловый эфир α -метиленглутаровой кислоты, винилфосфонат, дифенилвинилфосфиноксид.

При двукратном избытке непредельной компоненты происходит последовательное двойное присоединение по типу реакции Михаэля-Пудовика - бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) *in situ* к молекуле непредельного соединения и затем 1,4-присоединение образовавшегося силилфосфонита (**5.1** или **5.2**) *in situ* ко второй молекуле непредельного соединения с образованием соответствующих дикарбоксильных (**22-26**) или трифосфорильных (**13, 15**) соединений – фосфиновых кислот симметричного строения (схема 5) после алкоголиза соответствующих силиловых эфиров фосфиновых кислот **5.3** и **5.4**.

2.1.4.2. Синтез фосфиновых кислот несимметричного строения путем двойного присоединения по Михаэлю-Пудовику.

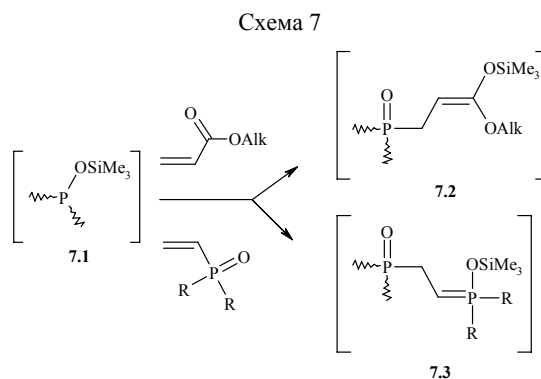


Методология двойного постадийного присоединения первоначально бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) и затем образовавшегося бис(триметилсилил)фосфонита (**6.1, 6.2, 6.3** или **6.4**) по Михаэлю-Пудовику к разноименным непредельным соединениям позволяет получить фосфиновые кислоты несимметричного строения в соответствии со схемой 6.

В случае стирола образуется только продукт 1:1 присоединения – бис(триметилсилиловый) эфир фенетилфосфонистой кислоты **6.1** даже при избытке непредельной компоненты (схема 6). Последующее присоединение

бис(триметилсилил)фосфонита **6.1** *in situ* к соответствующим α,β -непредельным соединениям позволяет получить фосфиновые кислоты **27, 28** несимметричного строения.

Отсутствие продукта двойного присоединения стирола позволяет исключить механизм 1,2-присоединения силиловых эфиров трехвалентного фосфора **7.1** ко второй молекуле акрилата или винилфосфорильного соединения.



В свою очередь, этот результат позволяет предположить механизм 1,4-присоединения атома фосфора силиловых эфиров **7.1** к β -углеродному атому непредельной компоненты и триметилсилильной группы к атому кислорода C=O или P=O фрагмента непредельной компоненты с промежуточным образованием силилового эфира соответствующего енола **7.2** или фосфоида **7.3** (схема 7) и последующим образованием конечных продуктов присоединения после алкоголиза силиловых эфиров. Другим дополнительным объяснением может быть промежуточное образование крайне нестабильных циклических 1,2-осафосфолоновых циклических соединений (фосфоранов), что теоретически возможно в случае α,β -непредельных карбоновых и фосфорильных соединений, но невозможно в случае стирола.

Были найдены мягкие условия 1:1 присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита к акрилатам и винилфосфорильным соединениям, при которых образование продуктов 1:2 присоединения симметричного строения не происходит или сведено к минимуму. Последующее 1,4-присоединение образовавшихся бис(силил)фосфонитов **6.2, 6.3** и **6.4** (схема 6) (обычно без выделения из реакционной среды) к α,β -непредельным соединениям в соответствии со схемой 6 позволяет получить фосфиновые кислоты несимметричного строения **29, 30**.

2.1.5 Образование фосфор-углеродных связей несимметричного строения путем разноименных реакций.

Мы предлагаем общую стратегию синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения, заключающуюся в первоначальном присоединении бис(триметилсилил) гипофосфита *in situ* к активированным непредельным соединениям по Михаэлю-Пудовику с образованием силиловых эфиров фосфонистых кислот, которые способны вступать в различные реакции,

характерные для производных трехвалентного фосфора, например, реакции Арбузова, Абрамова, Кабачника-Филдса, Михаэля, Пудовика и другие реакции.

В качестве непредельных компоненты для образования первой фосфор-углеродной связи нами исследовались стирол, эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот, винилфосфонат, шиффовы основания.

2. 1.5.1 Акрилаты в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения. Реакция Арбузова при образовании второй фосфор-углеродной связи.

Использование в качестве непредельной компоненты исследуемого метода синтеза фосфиновых кислот реакционноспособных α,β -непредельных карбоксильных соединений позволяет получить различные фосфиновые карбоновые кислоты несимметричного строения. Бис(триметилсилил)гипофосфит **8.1** *in situ* присоединяется по активированной двойной углерод-углеродной связи акриловой системы с образованием фосфонитов **31**, которые далее алкилируются галогенпроизводными по схеме реакции Арбузова, приводя к силилфосфинатам **8.2**, один из которых - триметилсилиловый эфир 2-(метоксикарбонил)этил-метилфосфиновой кислоты **32** ($R=H$, $R'=Me$) был выделен вакуумной перегонкой и охарактеризован. Алкоголиз образующихся силиловых эфиров фосфиновых кислот **8.2** легко дает искомые фосфиновые карбоновые кислоты **34-38** (схема 8).

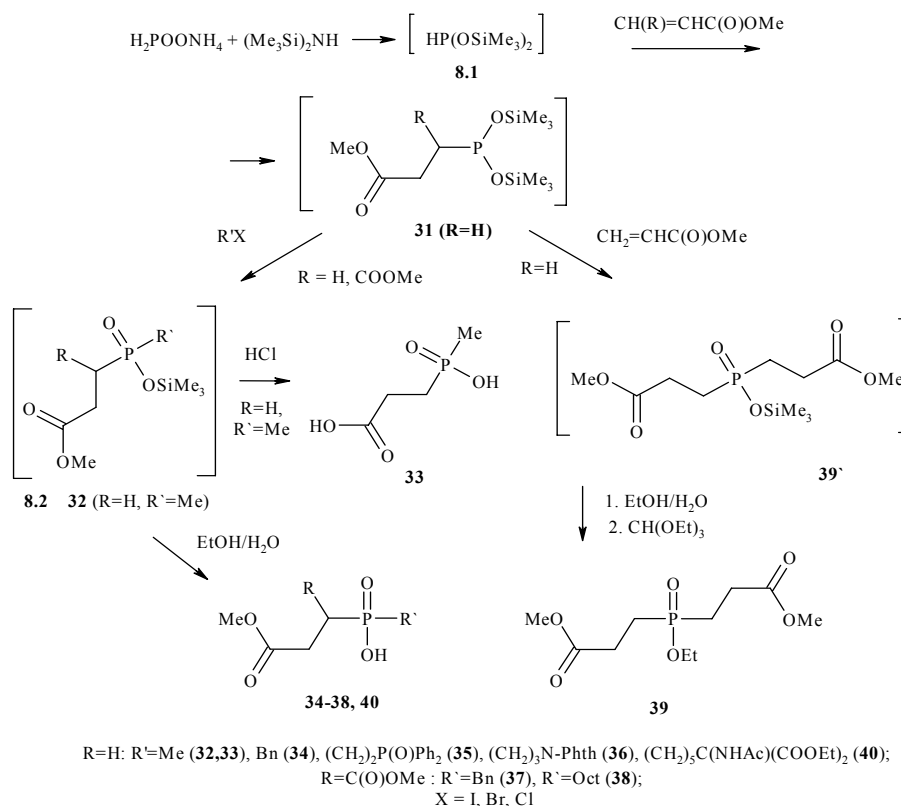
Ключевым интермедиатом этого синтеза является фосфонит **31**, дальнейшие превращения которого ($R=H$) могут пойти по двум различным направлениям. В условиях получения бис(триметилсилил)гипофосфита **8.1** ($100^\circ C$) и в случае избытка акрилата основным продуктом реакции является продукт присоединения двух молекул акрилата двойное присоединение по типу реакций Михаэля-Пудовика - симметричная фосфиновая кислота **39**, это направление реакции описано в гл. 2.1.

В более мягких условиях (не выше $40^\circ C$) и при относительном недостатке метилакрилата можно избежать или свести к минимуму образование побочного симметричного продукта и направить взаимодействие фосфонита далее по схеме реакции Арбузова с образованием различных фосфиновых кислот несимметричного строения.

Синтез проводили без выделения промежуточных продуктов, но образование бис(триметилсилил)-2-метоксикарбонилэтилфосфонита **31** ($R=H$) (продукта присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита **8.1** к метилакрилату) было подтверждено методами ЯМР спектроскопии 1H и ^{31}P . Реакция присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита **8.1** к метилакрилату проходит экзотермически. При взаимодействии диметилового эфира малеиновой кислоты с бис-(триметилсилил)гипофосфитом **8.1** не было обнаружено образования

симметричного продукта присоединения двух молекул непредельного карбоксильного соединения даже в условиях получения **8.1** (100-120°C).

Схема 8



Возможной причиной этого является меньшая реакционная способность непредельной компоненты, обусловленная большим пространственным экранированием двойной связи диметилового эфира малеиновой кислоты по сравнению с метилакрилатом.

При использовании в качестве галогенпроизводных алкилийодидов, например, йодистого метила, в ходе реакции образуется триметилиодсилан, который в некоторых случаях частично дезалкилирует метоксикарбонильную группу в силилфосфинате. Алкоголиз и последующий кислотный гидролиз образующегося **триметилсилилового эфира 2-(метоксикарбонил)этил-метилфосфиновой кислоты 32** дают **2-(гидроксикарбонил)этил-метилфосфиновую кислоту** $\text{MeP(O)(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ **33**. При использовании в качестве галогенпроизводных активированных хлоралканов, а также функционально замещенных бромалканов реакции идут однозначно, не осложняются побочными процессами и приводят к образованию функционально замещенных фосфиновых кислот несимметричного строения **34-38, 40** (схемы 8,9).

Применение 5-бромамилацетамидомалонового эфира позволяет получить фосфиновую кислоту **40**, кислотный гидролиз которой приводит к новому типу фосфиновых аминокарбоновых кислот **41**.

Интермедиат – триметилсилилфосфоноэтилфосфонит (**10.1**) был проалкилирован в соответствии с реакцией Арбузова с образованием второй фосфор-углеродной связи с использованием N-(3-бромпропил)фталимида (Схема 10).

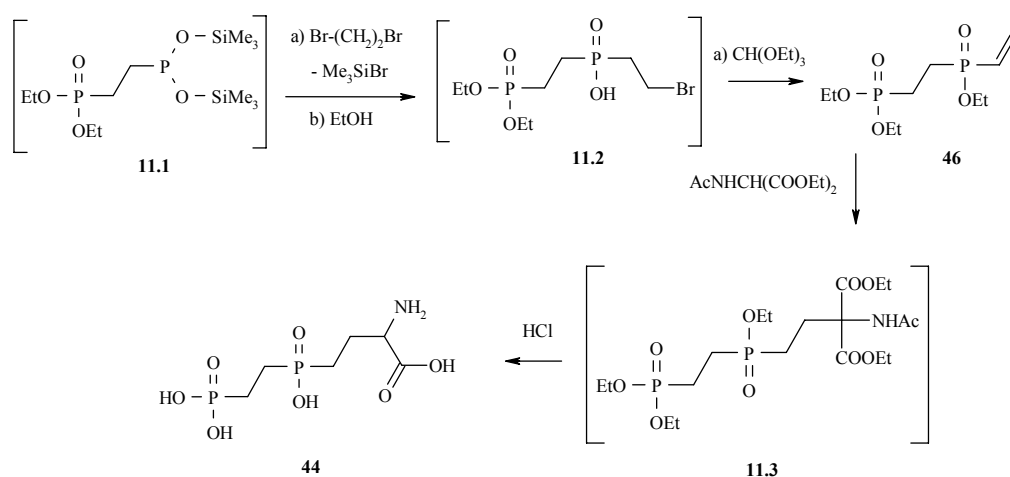
Наряду с целевым продуктом реакции - γ -(фталилимино)пропилфосфинатом **45** (схема 10), был выделен бис[β -(диэтоксифосфинил)этил]фосфинат (**13**) симметричного строения, который образовался в результате присоединения второй молекулы винилфосфоната к промежуточно образующемуся бис(триметилсилиловому) эфиру β -(диэтоксифосфинил)этилфосфонистой кислоты **10.1** с образованием силилфосфината **10.2** в соответствии со схемой двойного присоединения по Михаэлю-Пудовику, описанному в главе 2.2.

Поэтому после алкоголиза и обработки реакционной смеси триэтилортоформиатом образуются два фосфината – целевой фосфинат **45** несимметричного строения и симметричное трифосфорильное соединение – бис(фосфоноэтил)фосфинат **13** симметричного строения, описанное выше (глава 2.2).

Кислотный гидролиз γ -(фталилимино)пропилфосфината **45** дает целевой бисфосфорильный аналог ГАМК **43**.

С целью синтеза бисфосфорильного аналога глутаминовой кислоты интермедиат – фосфоноэтилфосфонит **11.1** *in situ* был обработан избытком дибромэтана с образованием триметилсилилового эфира фосфиновой кислоты **11.2** в соответствии с реакцией по типу арбузовской перегруппировки (схема 11). Последний *in situ* в результате алкоголиза дает 2-(диэтоксифосфинил)этил-2-бромэтилфосфиновую кислоту (**11.2**), которая в индивидуальном виде не выделялась и была обработана избытком триэтилортоформиата.

Схема 11



В соответствии с разработанным нами ранее методом, описанном нами далее во второй части диссертации, происходит дегидробромирование с одновременной этерификацией

кислоты (**11.2**) и образованием триэтилового эфира β -(фосфоно)этилвинилфосфиновой кислоты (**46**).

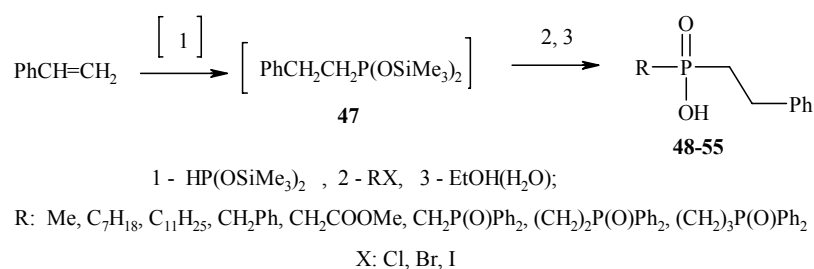
Присоединение по Михаэлю ацетамидомалонового эфира к винилфосфинату (**46**) с последующим кислотным гидролизом продукта присоединения – (диэтоксифосфинилэтил)-этоксифосфинилацетамидомалонового эфира **11.3** и ионообменной хроматографией на катионите дает новую аминокислоту **44** - фосфоноэтилфосфиновый аналог глутаминовой кислоты.

2.1.5.3 Стирол в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения. Реакция Арбузова при образовании второй фосфор-углеродной связи.

Стирол в отличие от акрилатов и винилфосфорильных соединений образует с бис(триметилсилил)гипофосфитом $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$ (БСГ) только продукт 1:1 присоединения даже при высоких температурах и в избытке по отношению к фосфорной компоненте. По этой причине стирол наиболее активно использовался нами для изучения возможности предлагаемого метода.

Ключевой интермедиат синтеза - бис(триметилсилиловый) эфир фенилэтилфосфонистой кислоты **47** образуется с высоким выходом (87%) при кипении смеси стирола, гипофосфита аммония и гексаметилдисилазана в течение 3-4 часов, что показано методом ЯМР ^{31}P и ^1H спектроскопии, а также экспериментом с выделением фосфонита **47** в индивидуальном виде. При использовании смеси гипофосфита калия и аммония хлористого выход **47** несколько ниже (75%).

Схема 12

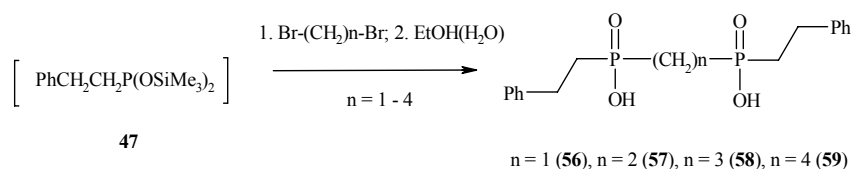


В качестве галогеналканов (RX) (Схема 12) для образования второй фосфор-углеродной связи были исследованы метилиодид, хлористый бензил, хлоруксусный эфир, бромалканы, ω -бромалкилфосфиноксиды. RX – компоненту добавляли к реакционной смеси после завершения стадии присоединения БСГ к стирулу и образования силилфосфонита **47** (см. эксп. часть). Выходы, физико-химические характеристики, данные спектров ЯМР и элементного анализа для соединений **48-55** приведены в таблице 8 (экспериментальная часть).

2.1.5.3 α,ω -Алкилен-бис(фосфиновые) кислоты симметричного строения.

Использование в качестве галогенпроизводных α,ω -дигалогеналканов позволяет получить α,ω -алкилен-бисфосфиновые кислоты **56-59** (схема 13). Синтез целевых фосфиновых кислот **56-59** осуществляли в одном реакционном сосуде нагреванием смеси гипофосфита аммония, гексаметилдисилазана и стирола в течение 3-4 часов с последующим добавлением 0.5 эквивалента соответствующего α,ω -дигалогеналкана.

Схема 13



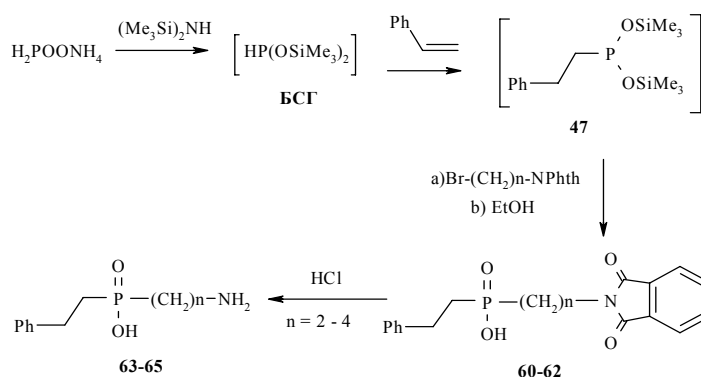
Последующее нагревание смеси реагентов в течение 4-7 часов и алкоголиз образовавшихся силиловых эфиров фосфиновых кислот без выделения промежуточных продуктов с последующей кристаллизацией из спирта дает целевые α,ω -алкилен-бисфосфиновые кислоты **56-59**.

Фосфонит **47** способен окисляться, и в некоторых случаях в условиях синтеза целевых фосфиновых кислот **48-55** в спектре ЯМР ^{31}P реакционной массы присутствует примесный (3÷5%) сигнал в области 25.0 м.д., соответствующий бис(триметилсилиловому) эфиру 2-фенилэтилфосфоновой кислоты, побочный продукт легко отделяется при выделении целевой фосфиновой кислоты. Константы, спектральные и аналитические данные соединений приведены в таблице 9.

2.1.5.3 ω -Аминоалкил-фенетилфосфиновые кислоты.

Развитие этой процедуры с использованием стирола в качестве непредельной компоненты позволяет ввести ω -функционально замещенных галогеналканов в реакционную среду для образования второй фосфор-углеродной связи по реакции Арбузова.

Схема 14



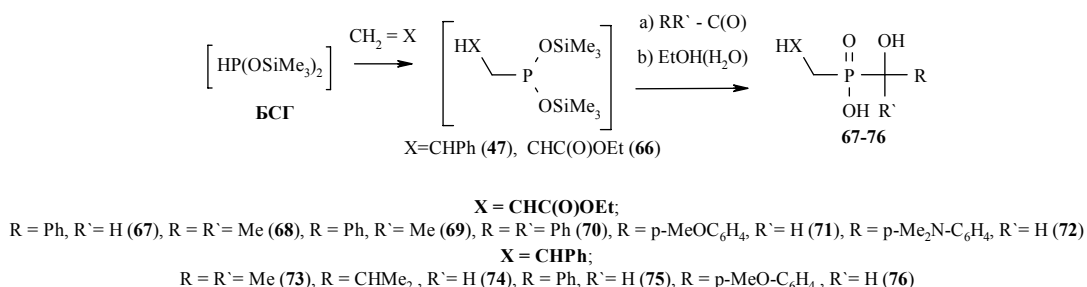
Взаимодействие N-(ω-бромалкил)фталимидов с бис(триметилсилил) фенетилфосфонитом **47** *in situ* позволяет приводит к образованию ω-(N-фталилимино)алкилфенилэтилфосфиновых кислот **60-62**, гидролиз которых дает соответствующие ω-аминоалкилфосфиновые кислоты **63-65** (схема 14).

2.1.5.4 Реакция Абрамова при образовании второй фосфор-углеродной связи в процессе синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения.

Синтез α-гидроксиалкилфосфиновых кислот.

Методология синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения получила дальнейшее развитие с использованием карбонильных соединений для образования второй фосфор-углеродной связи взаимодействием с силиловыми эфирами фосфонистых кислот **47** и **66** *in situ* (Схема 15), образующимися в результате присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) *in situ* к непредельным соединениям. Этот подход позволяет получить ряд новых α-гидроксиалкилфосфиновых кислот **67-76** (схема 15).

Схема 15



Фосфониты $\text{HX}-\text{CH}_2\text{P}(\text{OSiMe}_3)_2$ **47** ($\text{X}=\text{CHPh}$) и **66** ($\text{X}=\text{CHCOOEt}$), продукты присоединения БСГ *in situ* к молекуле активированного непредельного соединения $\text{CH}_2=\text{X}$ (схема 15), способны в свою очередь *in situ* присоединяться по $\text{C}=\text{O}$ связи альдегида или кетона по типу реакции Абрамова с образованием α-гидроксиалкилфосфиновых кислот **67-76** после алкоголиза соответствующих силиловых эфиров.

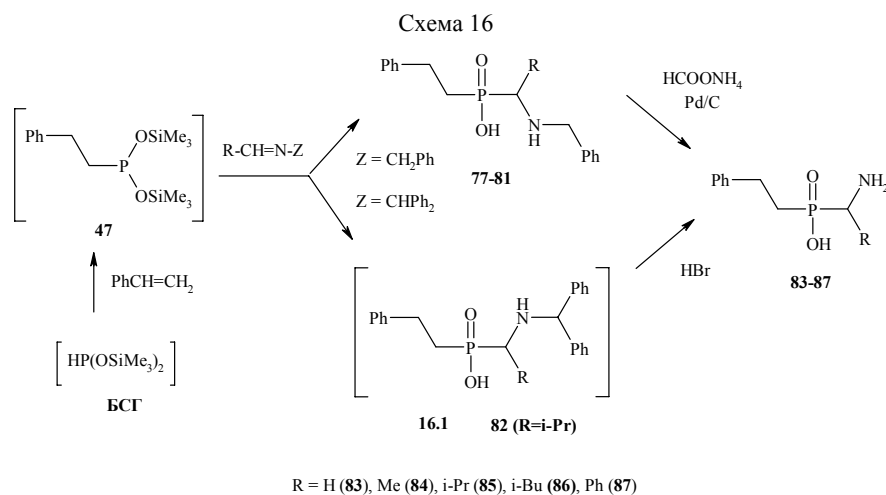
В качестве непредельной компоненты синтеза были исследованы этилакрилат и стирол. Для подтверждения схемы реакции бис(триметилсилиловый) эфир 2-(этоксикарбонил)этилфосфонистой кислоты **66** был предварительно выделен вакуумной перегонкой и охарактеризован. Бис(триметилсилил) фенетилфосфонит **47** был синтезирован и охарактеризован ранее (глава 2.3.3).

Ацетон, изомасляный альдегид, бензальдегид, p-(метокси)бензальдегид, p-(диметиламино)бензальдегид, ацетофенон, бензофенон были изучены в качестве карбонильных соединений.

Новые α -гидроксифосфиновые кислоты **67-76** – кристаллические вещества, обладающие относительной термической лабильностью. α -Гидроксикислоты **68** и **73**, содержащие 1-гидрокси-1-метилэтильный фрагмент (образованные с участием ацетона), обладают наиболее заметной нестабильностью. Например, при перекристаллизации 1-гидрокси-1-метил-этил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновой кислоты **68** (в смеси спирт - эфир) наблюдали ее частичную диссоциацию на 2-этоксикарбонилэтилфосфонистую кислоту ($\delta p \sim 25$ м.д.) и ацетон. Способность α -гидроксифосфиновых кислот к аналогичной диссоциации в 10% растворе аммоний гидроксида наблюдали ранее [15?]. Систематические исследования термической лабильности α -гидроксифосфиновых кислот не проводились, но в процессе синтеза, при выделении и перекристаллизации целевых соединений **67-76** авторы старались избегать применения высококипящих растворителей.

2.1.5.5. Присоединение по Михаэлю-Пудовику. Шиффовы основания на втором этапе синтеза.

Развитие методологии двойной арбузовской перегруппировки на основе гипофосфитов позволяет осуществить *one-pot* формирование двух несимметричных фосфор-углеродных связей путем поэтапного присоединения промежуточно образующихся силиловых эфиров трехвалентного фосфора к разноименным непредельным соединениям по типу реакции Михаэля-Пудовика и предложить процедуру синтеза α -аминоалкилфосфиновых кислот.

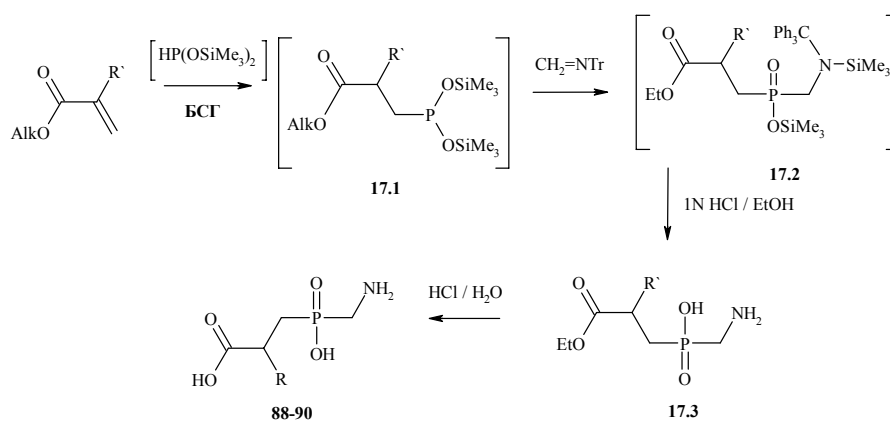


Бис(триметилсилил) фосфонит **47**, образующийся в результате присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита (**БСГ**) *in situ* к стиролу (схема 16) или бис(триметилсилил) фосфонит **17.1**, образующийся в результате присоединения **БСГ** *in situ* α -замещенному акрилату (схема 17), без выделения из реакционной среды присоединяются к соответствующим шиффовым основаниям.

Последние были предварительно получены из бензиламина, дифенилметиламина или тритиламина и соответствующих альдегидов (схема 16, 17).

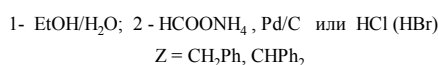
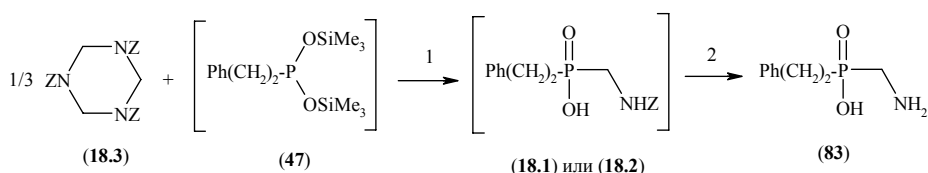
Снятие N-триметилсилильной защиты ожидаемо легко происходит в мягких условиях с использованием 1N HCl на холоду (Схема 17), более жесткий кислотный гидролиз с кипячением в концентрированных HCl или HBr требуется для снятия N-дифенилметильной защиты (Схема 16). В свою очередь гидрогенолиз над 5% или 10% палладием на угле в спирте на холоду и при нормальном давлении позволяет с хорошими выходами удалить N-бензильную защиту, при этом в качестве источника водорода использовали аммоний формиат (Схема 16).

Схема 17



Удаление эфирных групп путем кислотного гидролиза приводит к новым α-аминоалкилфосфиновым кислотам **88-90** (Схема 17).

Схема 18



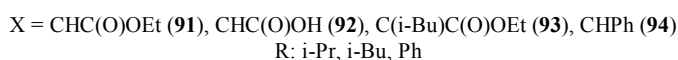
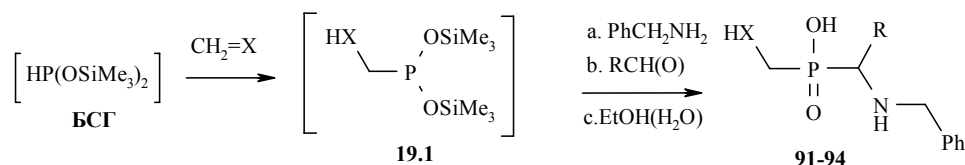
Необходимо отметить, что при получении соответствующих (N-бензил)аминометил- (**18.1**, Z=CH₂Ph) и (N-дифенилметил)аминометил- (**18.2**, Z=CHPh₂) фенетилфосфиновых кислот были использованы соответствующие иминиевые тримеры – 1,3,5-трис(бензил)- и 1,3,5-трис(дифенилметил) гексагидро-s-триазины (**18.3**) (схема 18). Синтез последних был предварительно осуществлен из формалина и соответствующих аминов с добавлением небольших количеств гидроксида калия в качестве катализатора.

2.1.5.6 Реакция Кабачника-Филдса при образовании второй фосфор-углеродной связи в процессе синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения.

2.1.5.6.1 Силилфосфониты *in situ* в трехкомпонентной реакции Кабачника-Филдса.

Альтернативным подходом к синтезу α -аминоалкилфосфиновых кислот может быть трехкомпонентный вариант реакции Кабачника – Филдса с участием силилфосфонитов $\text{HXCH}_2\text{P}(\text{OSiMe}_3)_2$ *in situ* образующихся в результате присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) к непредельным соединениям (схема 19). Положительный результат дала процедура последовательного введения аминокомпоненты и затем карбонильного соединения в реакционную среду, содержащую предварительно полученный силилфосфонит **19.1** *in situ*.

Схема 19



Удовлетворительные выходы целевых соединений были получены с использованием бензиламина в качестве амино-компоненты реакции, поэтому для получения свободных аминокислот требуется гидрирование. Ввести в реакцию дифенилметиламин или третиламин, как амины с более удобными для последующего снятия защитными группами, в условиях процедуры не удалось.

2.1.5.6.2 Фосфонистые кислоты в амидной трехкомпонентной версии реакции Кабачника-Филдса.

Другая альтернативная процедура синтеза α -аминоалкилфосфиновых кислот представляет собой трехкомпонентную амидную версию реакции Кабачника-Филдса с участием фосфонистых кислот **20.1**, полученных алкоголизом силилфосфонитов **20.2**, образующихся присоединением БСГ *in situ* к непредельным соединениям (схема 20).

Использование этой процедуры приводит к положительным результатам с ацетамидом в качестве амидокомпоненты в среде уксусного ангидрида в случае ароматических альдегидов.

2.2 Развитие методологии синтеза фосфорсодержащих аминокислот (ФА).

2.2.1 Методология построения целевой молекулы аминокислоты. Модификация углеводородного фрагмента молекулы ФА.

Замена карбоксильной $C(O)OH$ группы в молекуле аминокислоты фосфонатным $P(O)(OH)_2$ фрагментом является наиболее известным и плодотворным ключом для построения молекул фосфоновых аналогов природных аминокислот. Этот подход приводит к большому числу α -аминофосфоновых кислот, проявляющих разнообразную физиологическую активность. Замена ω -карбоксильной функции фосфонатным или фосфинатным фрагментом в молекуле моноаминодикарбоновых кислот (аспарагиновой, глутаминовой) приводит к новому оригинальному типу фосфорсодержащих аминокислот (ФА).

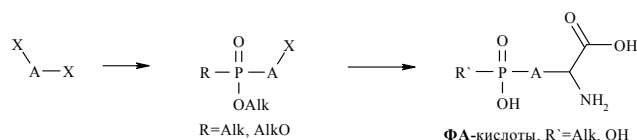


Рис.3

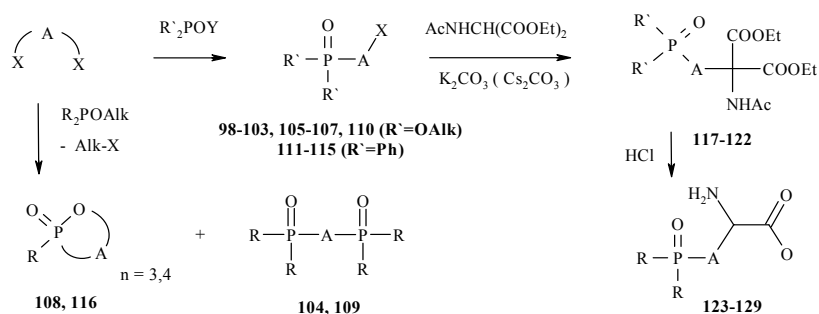
Методология синтеза ω -фосфоновых аналогов моноаминодикарбоновых кислот основана на пионерской работе [74], посвященной синтезу ω -фосфоновых аналогов аспарагиновой и глутаминовой кислот. Алкилирование ацетамидомалонового эфира 2-бромэтилфосфонатом проходит достаточно хорошо и приводит после кислотного гидролиза продукта алкилирования к 2-амино-4-фосфономасляной кислоте (AP4) [74]. Введение в эту процедуру 3-бромпропилфосфоната и его гомологов было малоизучено и представляло к началу наших исследований значительные трудности в синтезе ω -галогеналкилфосфонатов, а также и при использовании их в качестве алкилирующих соединений.

Появление высоких противозепилептических, противосудорожных, антигипоксических и других психотропных свойств, определяющих процессы передачи и переработки информации в центральной нервной системе, характерных для этого типа аминокислот, определило необходимость развития методологии синтеза ω -фосфорильных аналогов и гомологов глутаминовой кислоты – фосфорсодержащих аминокислот (ФА).

Проблема синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений, ключевых полупродуктов синтеза фосфорсодержащих аминокислот (ФА), была основной в развитии этой методологии. Как показали наши исследования, ω -галогеналкилфосфонаты, и особенно, 3-бромпропилфосфонат и о-хлорметил-бензилфосфонат, достаточно легко подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующих 1,2-оксафосфолана и 1,2-оксафосфорина. К этому времени был известен метод синтеза диэтил 3-бромпропилфосфоната путем фосфорилирования 3-бромпропилового спирта с предварительной защитой спиртовой

группы, последующим удалением защитной функции и бромированием фосфонопропионового спирта, однако, это удлиняет процесс, что сказывается и на общем выходе целевого бромида.

Схема 21



R: OH, Ph; R': OEt, Ph; X: Br, Cl; Y: Alk, SiMe₃;
 A: (CH₂)_n, n = 3(98,99,117,123), 4(100,118,124), 5(101,119,125), 6(102,120,126), 10(121,127),
 CH₂CH=CHCH₂ (103), o-CH₂C₆H₄CH₂ (107,163), p-CH₂C₆H₄CH₂, (106,122,128), CH₂CH₂OCH₂CH₂, (105,129)

Кроме того, удовлетворительный результат дала одностадийная процедура нагревания триалкилфосфита с очень большим (20-кратным) избытком 1,3-дибромпропана [75]. Положительный эффект большого избытка α,ω-дигалогеналкана по отношению к фосфорилирующему агенту позволил нам предложить процедуру с созданием эффективного большого избытка диэлектрофила, используя прием добавления одного реагента к другому в момент и в условиях, близких к осуществлению реакции Арбузова, фактически не используя необходимого огромного избытка дигалогенида.

2.2.2 Общий метод синтеза ω-галогеналкилфосфорильных соединений.

Мы предложили более простой и общий метод синтеза ω-галогеналкилфосфорильных соединений *путем постепенного добавления соответствующего эфира трехвалентного фосфора к предварительно нагретому до кипения α,ω-дигалогеналкану*. В этом случае создается достаточный избыток дигалогеналкана по отношению к фосфорной компоненте в условиях, близких к образованию фосфор-углеродной связи, побочной реакции циклизации не происходит и поэтому с хорошими и удовлетворительными выходами были получены целевые алкилирующие соединения. Метод позволяет получать разнообразные ω-галогеналкилфосфорильные соединения с различной модификацией углеводородной цепочки и фосфорсодержащего фрагмента, что дает возможность модификации канонической молекулы ФА.

Процедура синтеза носит общий характер и позволяет использовать различные эфиры трехвалентного фосфора. Обычно фосфорная компонента добавляется медленно, по каплям к нагретому до кипения α,ω-дибромалкану в отсутствии растворителя, однако, в случае более высокой реакционной способности реагентов возможно проведение реакции в

соответствующем растворителе. Примеры синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений приведены в экспериментальной части.

Введение в реакцию **ω -галогеналкилфосфиноксидов** с различной длиной углеводородной цепочки в качестве алкилирующих соединений позволит получить ряд новых фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот, содержащих фосфиноксидный фрагмент. Обнаруженный нами процесс циклизации, характерный для соответствующих ω -галогеналкилфосфонатов, не возможен в случае ω -галогеналкилфосфиноксидов. Поэтому алкилирование последними ацетамидомалонового эфира дает хорошие результаты и драматично не меняется от типа растворителя и температурных условий.

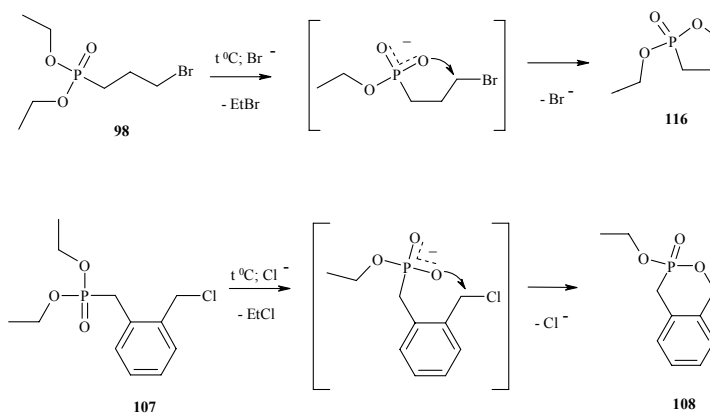
Синтез ω -галогеналкилфосфиноксидов осуществлен в соответствии с аналогичной процедурой - с добавлением фосфорной компоненты к кипящему α,ω -дигалогеналкану. В качестве фосфорной компоненты был использован триметилсилиловый эфир дифенилфосфинистой кислоты $\text{Ph}_2\text{POSiMe}_3$, полученный предварительным взаимодействием дифенилфосфинистой кислоты и гексаметилдисилазана. Побочными продуктами синтеза являются продукты бис-фосфорилирования - α,ω -алкилен-бисфосфиноксиды, образование которых фиксировалось методом ТСХ на силуфол (R_f 0.10-0.15, хлф : ац = 4 : 1), для целевых ω -галогеналкилфосфиноксидов значение R_f в тех же условиях составляет около 0.50. Методом ^{31}P ЯМР также было обнаружено образование α,ω -алкилен-бисфосфиноксидов (от 5 до 15%), однако, обычно эти соединения в индивидуальном виде не выделялись. Нами были выделены и охарактеризованы только некоторые α,ω -алкилен-бисфосфонаты **104**, **109** (схема 21). В экспериментальной части приведены примеры синтеза и физико-химические данные ω -галогеналкилфосфиноксидов **111-115** (схема 21).

2.2.2.1 Изучение стабильности ω -галогеналкилфосфонатов.

Необходимость изучения свойств ω -галогеналкилфосфонатов обусловлена заметно низкими выходами алкилирования ими С-Н кислот, наблюдаемыми в некоторых работах [75,83]. Способность к циклизации 3-бромпропилфосфоната **98** с образованием 1,2-оксафосфолана проявлялась в большей степени по сравнению с другими ω -галогеналкилфосфонатами, что приводило к заметному снижению выходов реакции алкилирования С-Н кислот, в том числе ацетамидомалонового эфира и снижению общего выхода 2-амино-5-фосфоновалериановой кислоты (AP5). В этой связи мы исследовали поведение 3-бромпропилфосфоната в различных растворителях, а также различные условия алкилирования, что позволило предложить более эффективный улучшенный метод синтеза AP5 и аналогов.

Наши исследования показали, что 3-бромпропилфосфонат **98** подвергается циклизации с выделением бромистого этила и образованием 1,2-оксафосфолана **116** при нагревании в полярных растворителях, например, в диметилформамиде.

Схема 22



В менее полярных, но достаточно высококипящих растворителях, например, в толуоле, этот процесс идет заметно медленнее. Кроме того, мы обнаружили, что значение химического сдвига ядра фосфора в ^{31}P ЯМР спектрах молекулы диэтилового эфира 3-бромпропилфосфоновой кислоты **98** увеличивается с увеличением полярности растворителя. В свою очередь, спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрируют наличие слабopольного смещения сигналов протонов BrCH_2 -фрагмента и углерода $\text{C}^3\text{-Br}$ в зависимости от полярности растворителя (табл. 1).

Таблица 1.

Значения химических сдвигов (м.д.) ^{31}P , CH_2Br и $\text{C}^3\text{-Br}$ в ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P спектрах диэтилового эфира 3-бромпропилфосфоновой кислоты **98** в зависимости от растворителя.

Растворитель	C_6D_6	CDCl_3	$(\text{CD}_3)_2\text{S(O)}$
δP , (с)	30.3	31.1	31.4
$\delta \text{CH}_2\text{Br}$, (т) ^a	3.00	3.48	3.60
$\Delta \text{C}^3\text{Br}$, (д) ($^3J_{\text{PC}}$; Гц)	—	26.1 (4.1)	26.9 ^b (4.1)

^aотносительно TMS, ^bспектр в CD_3CN

Эти данные можно объяснить тем, что с увеличением полярности растворителя увеличивается поляризация связи $\text{C}^3 - \text{Br}$, что создает условия для атаки кислорода фосфорильной группы на электрофильный C^3 углерод 3-бромпропилфосфоната **98** с последующим образованием пятичленного 1,2-оксафосфоланового цикла. Возможно, атака

может осуществляться и заряженным эфирным атомом кислорода, образование которого может происходить в результате дезалкилирования Р-О-С эфирного фрагмента (схема 22).

В этой связи, важно отметить, что одним из факторов, влияющих на рассматриваемый процесс циклизации, является наличие в растворе галогенид-иона. Исследование поведения 3-бромпропилфосфоната **98** в различных растворителях показало большое влияние наличия галогенид-иона в растворах (хлорид или бромид натрия) на процесс циклизации бромида **98** в 1,2-оксафосфолан **116**. Вероятно, галогенид-ион дезалкилирует эфирную Р-О-С связь, что “провоцирует” атаку заряженного атома кислорода на 3-ий наиболее электрофильный углеродный C^3 -Br атом соединения **98** и приводит к образованию эфирной кислород-углеродной связи термодинамически выгодного пятичленного цикла (схема 22). Исследования показали, что влияние галогенид-иона более заметно проявляется с повышением температуры и полярности растворителя. Исследования показали, что влияние галогенид-иона более заметно проявляется с повышением температуры и полярности растворителя.

Аналогичный процесс циклизации был обнаружен и для о-хлорметил-бензилфосфоната **107** (схема 22), как при его получении, так и в процессе алкилирования последним ацетамидомалонового эфира в диметилформамиде. Исследования ряда растворителей, содержащих галогенид-ионы, показали, что наибольшая стабильность бромида **98**, как и хлорида **107**, по отношению к побочному процессу образования 1,2-оксафосфолана **116** и 1,2-оксафосфорина **108**, соответственно, проявляется в тетрагидрофуране. Поэтому, мы предложили в качестве среды для алкилирования ацетамидомалонового эфира ω -галогеналкилфосфонатами тетрагидрофуран, как наиболее удобным растворитель, позволяющий эффективно использовать алкилирующие свойства ω -галогеналкилфосфонатов, свести к минимуму или исключить полностью побочный процесс циклизации.

В свою очередь, наибольшая склонность к циклизации в ряду ω -галогеналкилфосфонатов была обнаружена для 3-бромпропилфосфоната **98** и о-хлорметил-бензилфосфоната **107** в растворах диметилформамида в присутствии галогенидов натрия, наличие галогенидов обусловлено попыткой моделирования условий алкилирования ацетамидомалонового эфира ω -галогеналкилфосфонатами.

ЯМР спектры о-хлорметил-бензилфосфоната **107** и циклического 2-оксо-2-этокси-4,5-бензо-1,2-оксафосфорина **108** приведены ниже (рис. 4-6).

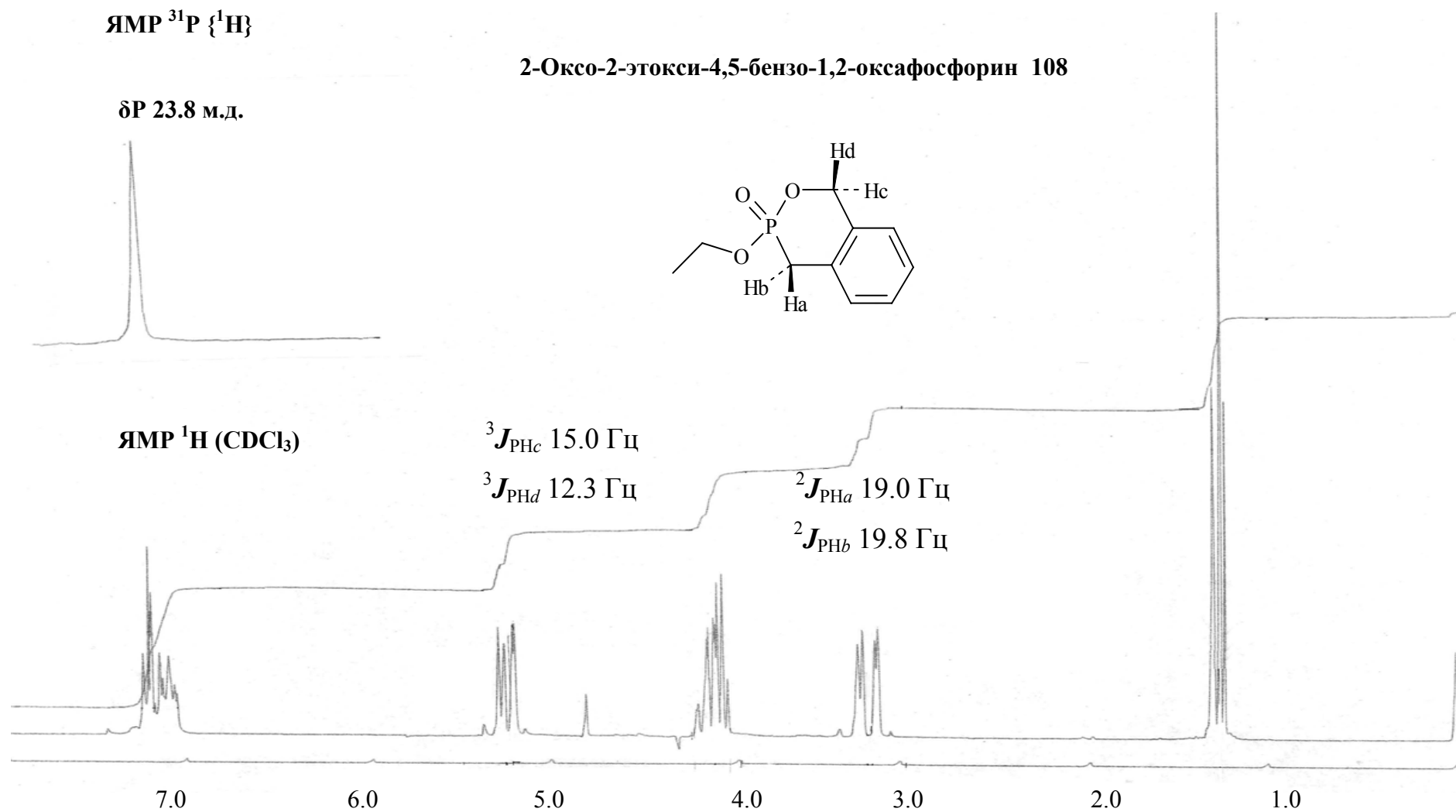
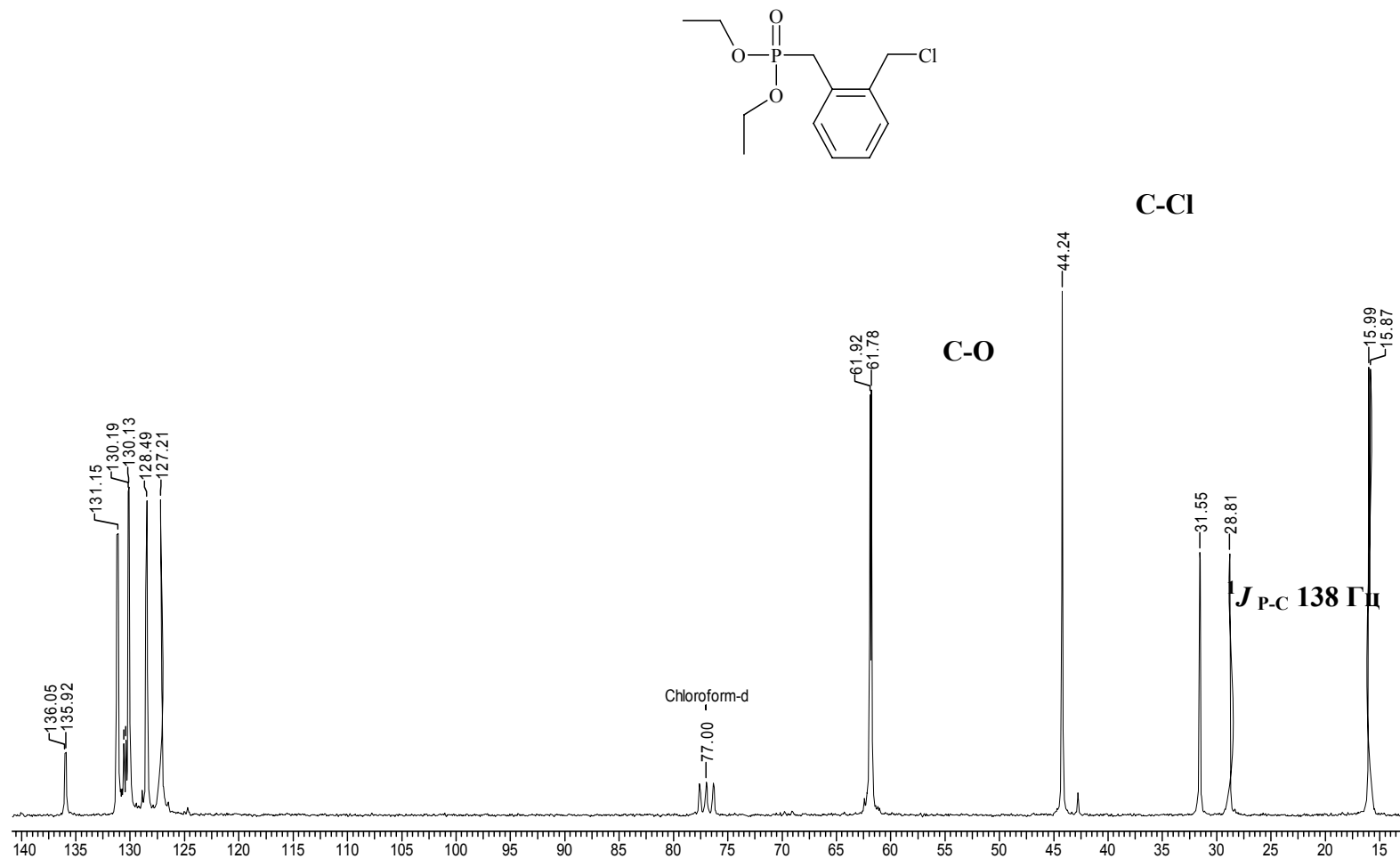


Рис.4. Спектры ^1H и ^{31}P ЯМР 2-оксо-2-этокси-4,5-бензо-1,2-оксафосфорина 108

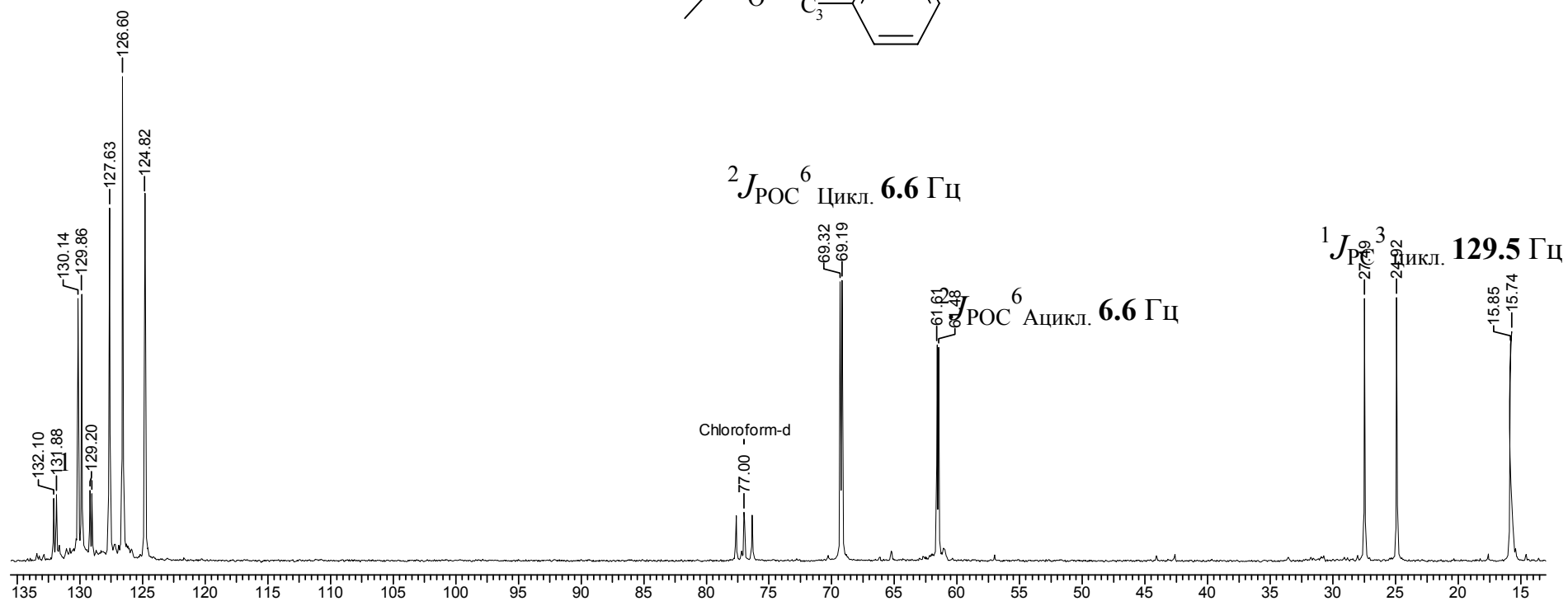
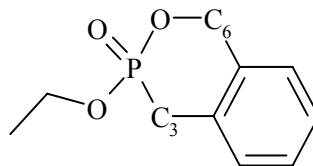
^{13}C NMR

Диэтиловый эфир о-хлорметил-бензилфосфоновой кислоты 107

Рис.5. ^{13}C NMR диэтилового эфира о-хлорметил-бензилфосфоновой кислоты 107

^{13}C NMR

2-Оксо-2-этокси-4,5-бензо-1,2-оксафосфорин 108

Рис. 6. Спектр ^{13}C ЯМР 2-оксо-2-этокси-4,5-бензо-1,2-оксафосфорина 108

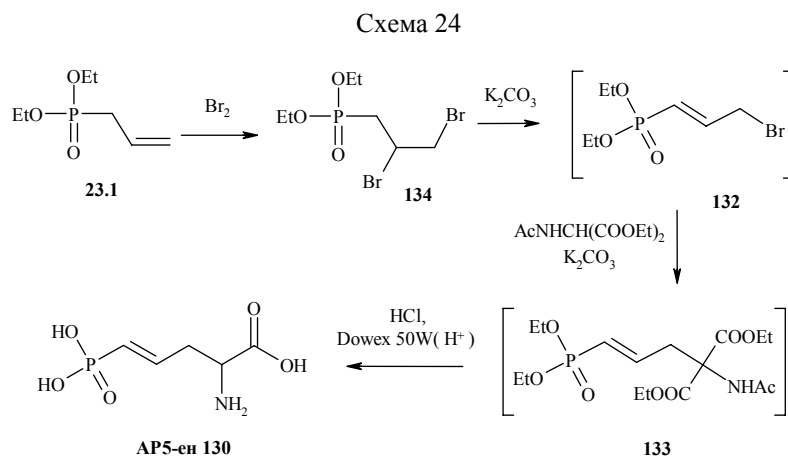
методикой и охарактеризованы. Процедура синтеза, физико-химические и спектральные характеристики ФА кислот представлены в экспериментальной части.

Таким образом, предложенная методология построения целевой молекулы с первоначальным монофосфорилированием углеводородного фрагмента с последующим присоединением аминокислотной функции позволяет получить ряд ФА кислот с модификацией фосфорсодержащего и углеводородного фрагментов желаемой аминокислоты. Синтез фосфиноксидных аналогов ФА кислот описан в следующей главе. Модификация углеводородного фрагмента А (введение о- и р-ксилиленового фрагментов или эфирного кислорода в углеводородную цепочку) обычно осуществлялась использованием соответствующего α,ω -дигалогеналкана (Схема 21). Введение непредельной связи в молекулу AP5 потребовало изменения процедуры синтеза алкилирующего агента (схема 24).

2.2.2.2.1 Синтез ненасыщенных аналогов ФА кислот – AP5-ен (130) и AP6-ен (131).

а. Синтез 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты (AP5-ен) 130.

Синтез 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты **130** (AP5-ен) был осуществлен алкилированием ацетамидомалонового эфира 3-бром-1-пропенилфосфонатом **132** *in situ* в соответствии со схемой **23** с последующим кислотным гидролизом продукта алкилирования - 3-(диэтоксифосфинил)-2-пропенилацетамидомалонового эфира **133**.



Обычно синтез ненасыщенного аналога AP5 - 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты (AP5-ен) **130** проводили *без выделения* не только промежуточного фосфорсодержащего пропенилацетамидомалонового эфира **133**, но и *без выделения* 3-бром-1-пропенилфосфоната **132** в качестве алкилирующего агента. Синтез последнего был осуществлен, исходя из аллилфосфоната **23.1**, путем его бромирования и последующего дегидробромирования в соответствии с процедурой предложенной ранее [83], т.к.

использование *общего метода синтеза ω -галогеналкилфосфонатов*, представленного нами выше, в данном случае не возможно.

Тем не менее, для подтверждения протекания превращений в соответствии со схемой **23** все сопутствующие соединения **132-134** были выделены, идентифицированы и описаны.

Фосфорсодержащий аллилбромид **132** образуется в результате дегидробромирования 2,3-дибромпропилфосфоната **134** под действием щелочи или карбонатов калия или цезия в диоксане или тетрагидрофуране. Наилучший результат получен при использовании карбоната калия в кипящем тетрагидрофуране, эти условия, как было показано ранее, прекрасно подходят и для алкилирования ацетамидомалонового эфира. Поэтому было предложено совместить образование высокореакционноспособного алкилирующего агента - бромида **132** из 2,3-дибромпропилфосфоната **134** действием избытка карбоната калия в тетрагидрофуране и алкилирование ацетамидомалонового эфира бромидом **132** без его выделения в одном реакционном сосуде.

6. Синтез ненасыщенного аналога AP6 - 2-амино-6-фосфоно-4-гексеновой кислоты

(AP6-ен) (131) (без выделения промежуточного продукта алкилирования).

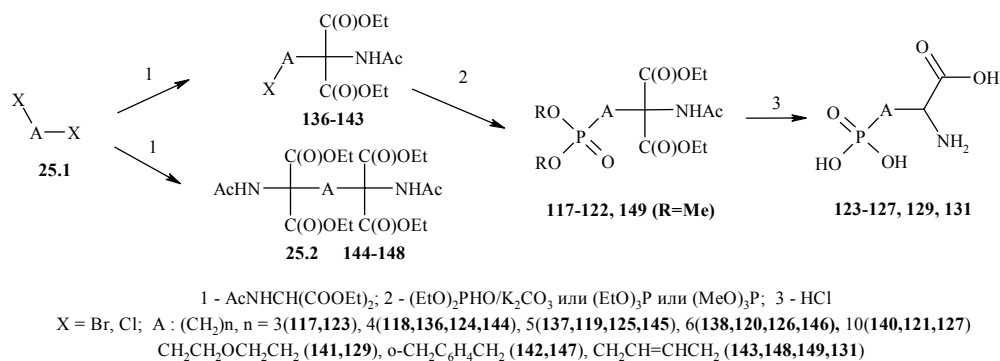
Ненасыщенный аналог AP6 - (AP6-ен) **131** был получен алкилированием ацетамидомалонового эфира избытком диэтилового эфира 4-бром-2-бутенфосфоновой кислоты **103** с последующим кислотным гидролизом продукта алкилирования - 4-(диэтоксифосфинил)-2-бутенилацетамидомалонового эфира без выделения последнего из реакционной массы. Последующая ионообменная хроматография продуктов гидролиза позволяет выделить чистую аминокислоту **131**. Выход AP6-ен **131** в виде смеси E- и Z-изомеров составил 3.7 г (47%, считая на исходный ацетамидомалоновый эфир), спектральные и аналитические данные аминокислоты **131** даны в экспериментальной части).

2.2.2.3 Методология синтеза ФА кислот с обратным построением целевой молекулы.

Мы предложили *альтернативную методологию синтеза ФА*, которая позволяет исключить синтез ω -галогеналкилфосфонатов и заключается в *обратном построении целевой молекулы* – в первоначальном присоединении аминокислотной функции к углеводородному фрагменту с образованием ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров **136-143** с последующим их фосфорилированием и гидролизом образующихся ω -(диалкоксифосфинил)-алкилацетамидомалоновых эфиров **117-122, 135** (схема 24).

ω -Галогеналкилацетамидомалоновые эфиры **136-143** были предварительно получены взаимодействием избытка α,ω -дигалогеналканов **24.1** с ацетамидомалоновым эфиром.

Схема 25



Примеры синтеза ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров **136-143** представлены в экспериментальной части. В качестве побочных соединений образовывались продукты бис-алкилирования **24.2**, некоторые α,ω -алкилен-бис(ацетамидомалоновые) эфиры **144-148** были выделены и охарактеризованы (схема 25).

Фосфорилирование ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров (ГААМЭ) проводили следующим способом:

а) по Михаэлису-Беккеру путем взаимодействия диэтилфосфита натрия и соответствующего ω -ГААМЭ в абсолютном спирте или диэтилфосфита и ω -галогеналкилацетамидомалонового эфира в присутствии поташа в растворе тетрагидрофурана (схема 24);

б) по Арбузову взаимодействием соответствующего ω -ГААМЭ с триметил- или триэтилфосфитом (схема 24);

в) по Арбузову с совмещением процесса фосфорилирования и образования фосфорилирующего агента - трис(триметилсилил)фосфита **25.1** в одном реакционном сосуде (схема 25).

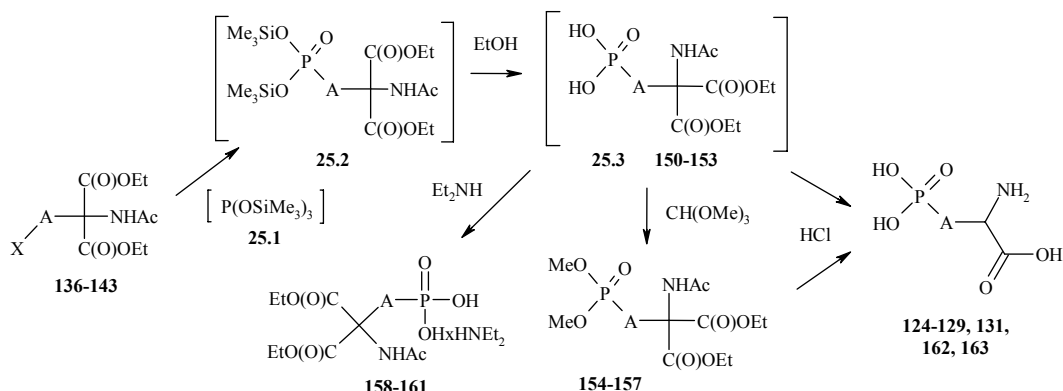
One-pot процедура “обратного построения” молекулы ФА кислот.

Как дальнейшее развитие идеологии “обратного построения” целевой молекулы мы предложили методологию совмещения процесса фосфорилирования по Арбузову и образования фосфорилирующего агента в одном реакционном сосуде. Эта методология заметно упрощает синтез фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот (ФА), поэтому разработке этого способа уделено относительно большое внимание и описание метода выделено в отдельную главу.

Нагревание смеси фосфористой кислоты и ω -галогеналкил ацетамидомалонового эфира (ГААМЭ) (**136-143**) в гексаметилдисилазане с промежуточным образованием фосфорилирующего агента {трис(триметилсилил)фосфита} **25.1** и последующим его взаимодействием *in situ* с соответствующим ГААМЭ **136-143** позволяет осуществить синтез силиловых эфиров фосфоновых кислот **25.2** (контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ и ЯМР ^{31}P спектроскопии). Алкоголиз силиловых эфиров **25.2** и последующий

гидролиз ω -фосфоалкилацетамидомалоновых эфиро-кислот **25.3** (схема 25) приводит к целевым аминокислотам **124-129, 131, 162, 163**.

Схема 25



X = Br, Cl ;
 A = (CH₂)_n, n = 4(**136,150,158,124**), 5(**137,151,154,159,125**), 6(**138,152,160,126**), 7(**139,155,162**), 10(**140,153,161,127**),
 CH₂CH₂OCH₂CH₂ (**141,156,129**), o-CH₂C₆H₄CH₂ (**142,157,163**) CH₂CH=CHCH₂ (**143,131**)

One-pot процедура синтеза дает хорошие выходы целевых ФА кислот, для подтверждения превращений, протекающих в соответствии со схемой 25 некоторые фосфоновые кислоты **25.3**, образующиеся после алкоголиза силиловых эфиров **25.2**, были выделены и охарактеризованы. Кроме того кислоты **25.3** были переведены в диметилловые эфиры **154-157** или диэтиламмониевые соли **158-161**. Эфиры **154-157** были выделены хроматографией на силикагеле в виде аналитически чистых соединений, поэтому чистые целевые ФА кислоты были достаточно легко выделены после гидролиза эфиров **154-157** без использования ионно-обменной хроматографии. В свою очередь, для выделения аминокислот **124-129, 131, 162, 163** путем гидролиза функционально замещенных фосфоновых кислот **25.3** требовалась дополнительная хроматография аминокислот на катионите. Константы аминокислот, полученных обоими методами, были близки.

2.2.4 ω -Фосфиноксидные аналоги моноаминодикарбоновых кислот.

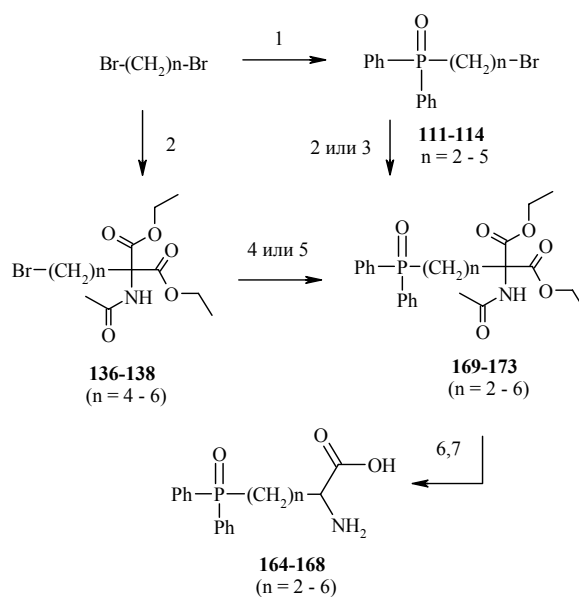
Модификация фосфорсодержащего фрагмента молекулы ФА, синтез фосфиноксидов в методологии “прямого” и “обратного” построения целевой молекулы аминокислоты.

В ряду фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот наиболее известны фосфоновые и фосфиновые аналоги и гомологи глутаминовой кислоты - 2-амино-5-фосфоновалериановая (AP5) и 2-амино-7-фосфогептановая (AP7) кислоты, обладающие психотропными свойствами, а также производные 2-амино-4-метилфосфинотрициновой кислоты (фосфинотрицина), известной своими высокими гербицидными свойствами. Фосфорсодержащие аминокарбоновые кислоты фосфиноксидного типа не известны. Предложенная нами методология синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых (ФА) кислот

была представлена примерами аминокислот с различной модификацией углеводородной цепочки молекулы при сохранении кислого фосфонового фрагмента.

Настоящая глава посвящена дальнейшему развитию методологии синтеза ФА кислот на примере соединений фосфиноксидного типа. Описан синтез аминокислот общей формулы $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ (**164-168**), представленный на схеме 26. В соответствии с ранее предложенной методологией “прямого” и “обратного” построения “канонической” молекулы ФА кислоты фосфиноксиды-аминокислоты **164-168** были получены двумя способами. Первый способ заключается в фосфорилировании α,ω -дигалогеналканов с получением ω -бромалкилфосфиноксидов **111-114**, алкилировании последними ацетамидомалонового эфира с последующим кислотным гидролизом продуктов алкилирования **169-173**. Другой метод синтеза представляет собой обратный порядок построения целевой молекулы **164-168**: присоединение к углеводородной цепочке аминокислотной функции в виде ацетамидомалонового фрагмента с получением ω -бромалкилацетамидомалоновых эфиров **136-138**, фосфорилирование последних и последующий гидролиз продуктов реакции фосфиноксидов-эфиров **169-173**. В качестве фосфорилирующего агента использовали дифенилфосфинистую кислоту.

Схема 26



- 1) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{SiMe}_3$; 2) $\text{Na}^+\text{C}^-(\text{NHAc})(\text{COOEt})_2$; 3) $\text{AcNHCH}(\text{COOEt})_2 / \text{K}_2\text{CO}_3$ или Cs_2CO_3 ;
 4) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H} / \text{K}_2\text{CO}_3$; 5) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H} + \text{Me}_3\text{SiNH}_2$; 6) HCl ; 7) Dowex50W(H)

Метод синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений был описан в предыдущей главе, поэтому процедура синтеза и константы соответствующих ω -бромалкилдифенилфосфиноксидов **111-114** изложены выше. Аналогично, ранее при описании “обратного” метода построения молекулы ФА кислоты была предложена процедура синтеза и описаны ω -галогеналкилацетамидомалоновые эфиры **136-138**, используемых в соответствии со схемой 26.

Поэтому в настоящей главе обсуждается процедура синтеза только ω -дифенилфосфинилалкил- α -ацетамидомалоновых эфиров **169-173** и соответствующих ω -фосфиноксидов- α -аминокислот **164-168** с прямым и обратным построением целевой молекулы.

Хорошие и удовлетворительные выходы ω -дифенилфосфинилалкил ацетамидомалоновых эфиров **169-172** были получены в результате алкилирования ацетамидомалонового эфира ω -бромалкилфосфиноксидами **111-114** в кипящем тетрагидрофуране в присутствии карбонатов калия или цезия и каталитических количеств тетрабутиламмоний бромида, а также взаимодействием бромидов **111-114** с предварительно полученной натриевой солью ацетамидомалонового эфира (схема 26). В соответствии с методологией обратного построения целевой аминокислоты дифенилфосфинистая кислота была проалкилирована соответствующими ω -бромалкилацетамидомалоновыми эфирами **136-138** в среде бензола или тетрагидрофурана в присутствии поташа с последующим выделением и кристаллизацией целевых ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалоновых эфиров **170-172**. Удобной процедурой с хорошими выходами α -аминокислот фосфиноксидного типа **166-168** является методика фосфорилирования ω -бромалкилацетамидомалоновых эфиров **136-138** дифенилфосфинистой кислотой в кипящем гексаметилдисилазане. В этом случае реализуется ранее предложенный нами прием с совмещением процессов фосфорилирования и образования самого фосфорилирующего агента ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{OSiMe}_3)$) в одном реакционном сосуде. Надо отметить, что в условиях выделения продуктов фосфорилирования образуется смесь ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалоновых эфиров **170-172** и соответствующих этиловых эфиров α -(N-ацетил)амино- ω -(дифенилфосфинил)алкилкарбоновой кислоты $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NHAc})\text{COOEt}$. Последние, вероятно, образуются в результате частичного гидролиза и декарбоксилирования фосфорилированных ацетамидомалоновых эфиров в условиях промывки органической фазы щелочной водой с целью удаления побочной дифенилфосфиновой кислоты. Этиловый эфир 2-(N-ацетил)амино-8-(дифенилфосфинил)-октановой кислоты (**173**, $n=6$) был выделен и охарактеризован.

Образовавшаяся смесь фосфиноксидов-эфиров малонового и карбонового типа может быть без выделения гидролизована с образованием целевых аминокислот с хорошими выходами в виде свободных аминокислот (Табл. 12, 13).

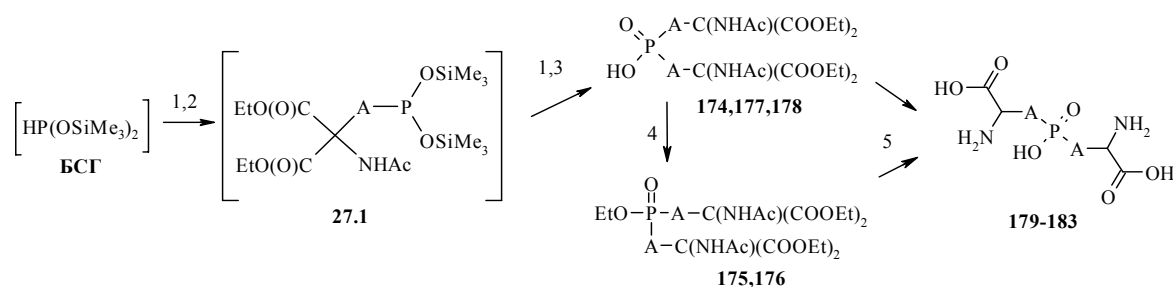
2.2.5 Бис(ω -амино- ω -карбоновые) фосфиновые кислоты симметричного строения.

Двойная реакция Арбузова.

Дальнейшее развитие методологии совмещения процессов образования фосфорилирующего агента и фосфорилирования в одном реакционном сосуде и методологии

формирования двух фосфор-углеродных связей из гипофосфитов позволяет осуществить *one-pot* процедуру двойной арбузовской перегруппировки с использованием двух эквивалентов ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров. В качестве фосфорной компоненты в этом случае используется образующийся в реакционной смеси из солей гипофосфористой кислоты и гексаметилдисилазана бис(триметилсилил)гипофосфит (**БСТ**) *in situ*, взаимодействующий по схеме реакции Арбузова с молекулой ω -галогеналкилацетамидомалонового эфира с образованием промежуточного гидрофосфорильного соединения (см. главу I), которое в присутствии гексаметилдисилазана образует силилфосфонит **27.1**. Взаимодействие последнего *in situ* со второй молекулой галогенида **136-138**, **141**, **142** приводит к формированию второй фосфор-углеродной связи. Образующиеся фосфиновые кислоты симметричного строения выделяли хроматографией на силикагеле в виде собственно кислот **174**, **177**, **178** или соответствующих этиловых эфиров **175**, **176**, полученных взаимодействием "сырого" продукта синтеза с избытком триэтилортоформиата.

Схема 27



1 - X-A-C(NHAc)(COOEt)₂; 2 - Me₃Si₂NH; 3 - EtOH; 4 - CH(OEt)₃; 5 - HCl(H₂O)
 X = Br, Cl; A = (CH₂)₄ **174**, **179**; (CH₂)₅ **175**, **180**; (CH₂)₆ **176**, **181**; CH₂CH₂OCH₂CH₂ **177**, **182**; o-CH₂C₆H₄CH₂ **178**, **183**

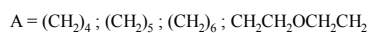
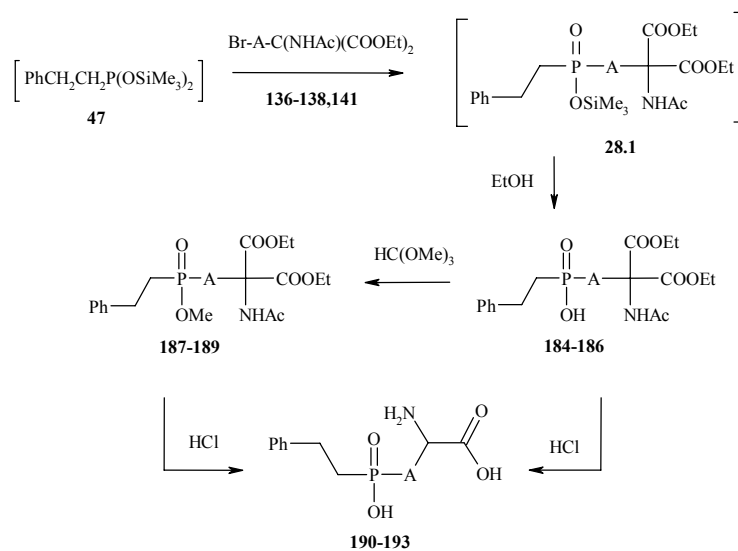
Колоночная хроматография эфиров **175**, **176** на силикагеле по сравнению с хроматографией кислот **174**, **177**, **178** более удобна. Полученные таким образом фосфиновые кислоты или их эфиры подвергались кислотному гидролизу с последующей ионообменной хроматографией на катионите и выделением бисаминокарбоновых кислот симметричного строения, содержащих в центре молекулы гидроксифосфорильную функцию. Новые фосфиновые бисаминокарбоновые кислоты **179-183** представляют собой кристаллические вещества с характерной нечеткой точкой плавления (с разложением).

2.2.6 Синтез фосфиновых ω -амино- ω -карбоновых кислот несимметричного строения на основе метода *one-pot* формирования двух фосфор-углеродных связей.

Фосфиновые и фосфиновые аналоги глутаминовой кислоты ингибируют глутаминсинтетазу и проявляют гербицидную активность, а также являются селективными

антагонистами N-метил-D-аспартатных рецепторов и обладают противосудорожными свойствами. Проницаемость аминокислот через гемато-энцефалический барьер является, очевидно, одним из основных факторов, определяющих их физиологическую активность. С этой точки зрения фосфиновые аминокарбоновые кислоты, содержащие липофильный фенетильный фрагмент при атоме фосфора могут представлять интерес.

Схема 28



Метод синтеза фосфиновых кислот из гипофосфитов, предложенный нами выше, позволяет получить фосфорсодержащие α -аминокарбоновые кислоты несимметричного строения, содержащие липофильный радикал при атоме фосфора. Предлагаемый метод синтеза позволяет получить фосфиновые аминокарбоновые кислоты с использованием стирола в качестве непредельной компоненты, который, как было показано в первой части работы, не образует в отличие от акрилатов или винилфосфонатов продуктов вторичного присоединения.

Ключевым интермедиатом синтеза является бис(триметилсилил)фенетилфосфонит **47**, легко образующийся присоединением бис(триметилсилил)гипофосфита (БСГ) к стиrolу, синтез которого описан в первой части настоящей работы. Использование ω -бромалкилацетамидомалоновых эфиров **136-138, 141** в качестве галогеналкил-компоненты для проведения перегруппировки по типу реакции Арбузова с промежуточно образующимся силил фосфонитом **47** *in situ* (схема 28) позволяет осуществить построение целевой молекулы фосфиновой кислоты несимметричного строения.

Синтез осуществляли взаимодействием гипофосфита аммония, гексаметилдисилазана и стирола с последующим добавлением ω -бромалкилацетамидомалоновых эфиров, без выделения промежуточных продуктов реакции Арбузова **28.1**. Алкоголиз силиловых эфиров **28.1** приводит к фосфиновым кислотам **184-186**, которые могут быть переведены в метиловые эфиры **187-189**

взаимодействием с триметилортоформиатом. Спектры ЯМР³¹P и ¹H одного из эфиров (**189**) приведен на рис.7.

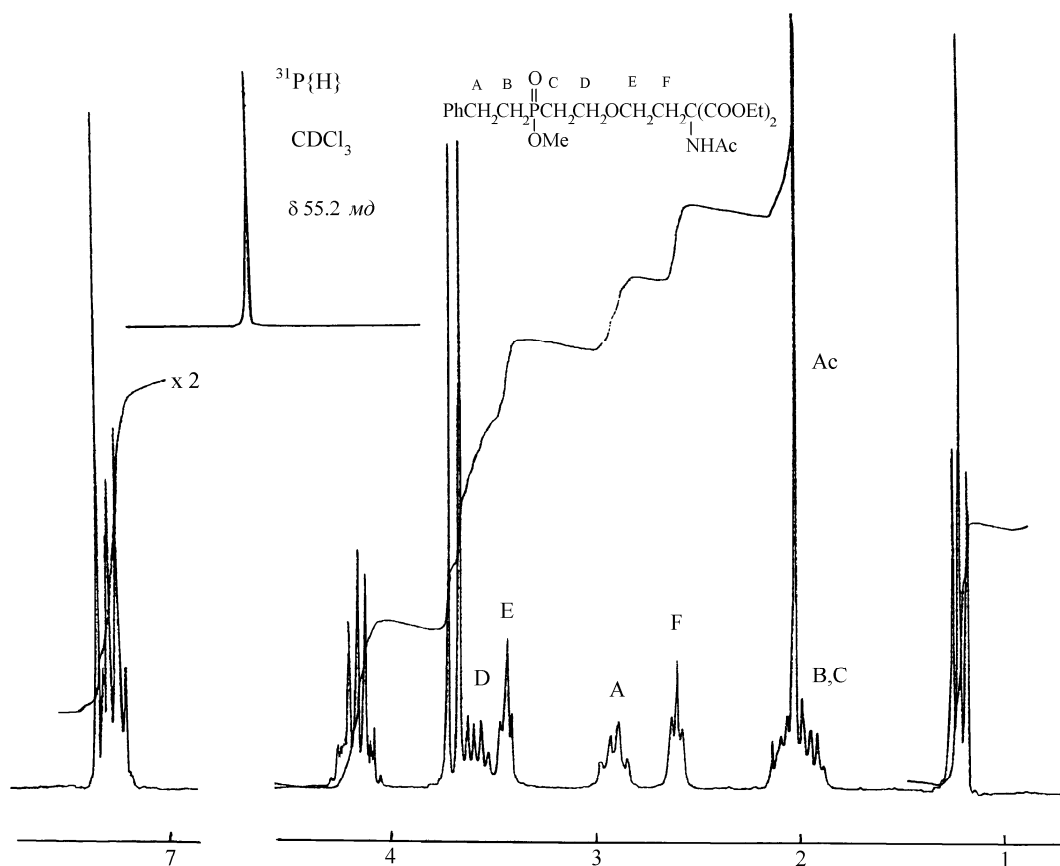


Рис.7. ³¹P и ¹H ЯМР спектр метилового эфира 3-окса-[6-(*N*-ацетил)амино-6,6-бис(этоксикарбонил)]-гексил-фенетилфосфиновой кислоты **189**

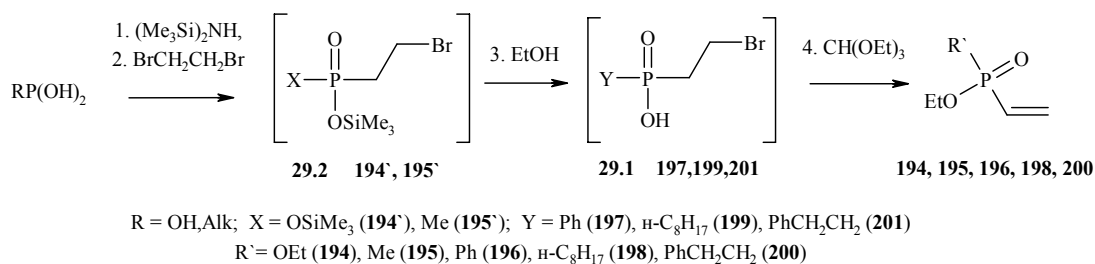
Эфиры **187-189** удобнее выделять хроматографией на силикагеле по сравнению с соответствующими кислотами. Фосфиновые аминокарбоновые кислоты **190-193** были получены кислотным гидролизом фосфиновых кислот **184-186** или эфиров **187-189**.

2.2.7 Синтез фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты.

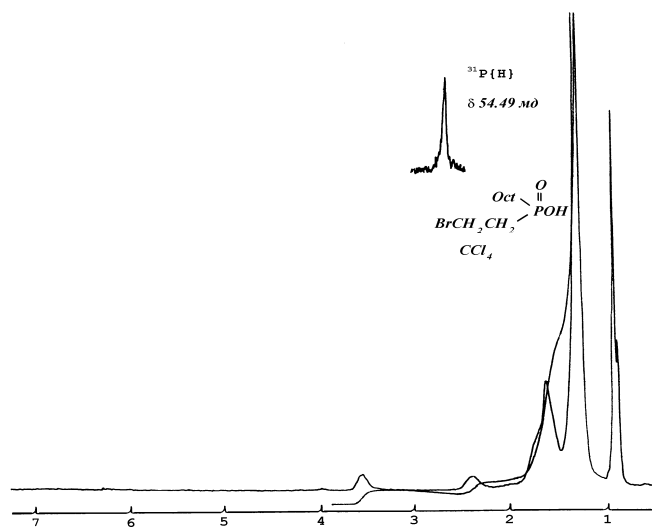
2.2.7.1 Триалкилортоформиаты как дегидрогалогенирующие агенты.

Наличие активированной двойной углерод-углеродной связи в молекуле α,β -непредельного фосфорильного соединения с возможностью присоединения аминокислотной функции по Михаэлю делает винилфосфорильные соединения чрезвычайно привлекательными для синтеза фосфорильных аналогов *глутаминовой кислоты*. В этой связи является актуальным поиск удобной общей процедуры синтеза винилфосфорильных производных.

Схема 29



Мы впервые обнаружили дегидрогалогенирующие свойства триэтилортоформиата при попытке этерификации β-бромэтилфосфиновых кислот **29.1** (схема 29).

Рис.8. Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H 2-бромэтил-октилфосфиновой кислоты **197**.

β-Бромэтил-алкилфосфиновые кислоты **29.1** образовывались после алкоголиза продуктов взаимодействия **29.2** силиловых эфиров трехвалентного фосфора с избытком дибромэтана, протекающего по схеме арбузовской перегруппировки (схема 29).

При нагревании смеси β-бромэтил-алкилфосфиновой кислоты **29.1** и избытка триэтилортоформиата одновременно с этерификацией кислотной Р-ОН группы происходит дегидробромирование с образованием винилфосфорильных соединений.

В спектре ЯМР ^{31}P реакционной массы происходит исчезновение сигналов в области δ_{P} 40-55 м.д., характерных для ядер фосфора с двумя фосфор-углеродными связями в область δ_{P} 30-40 м.д., что может свидетельствовать о наличии α,β-непредельной углерод-углеродной связи при атоме фосфора.

В спектре ЯМР ^1H исчезают мультиплеты в области 1.95-2.65 и 3.15-3.75 м.д., соответствующие двум метиленовым группам β-бромэтильного радикала, и появляются сигналы в области 5.95-6.50 м.д., соответствующие протонам винильного фрагмента.

Для наглядности приведены спектры ЯМР ^{31}P и ^1H 2-бромэтил-октилфосфиновой кислоты и этилового эфира винил-октилфосфиновой кислоты (рис.8 и 9).

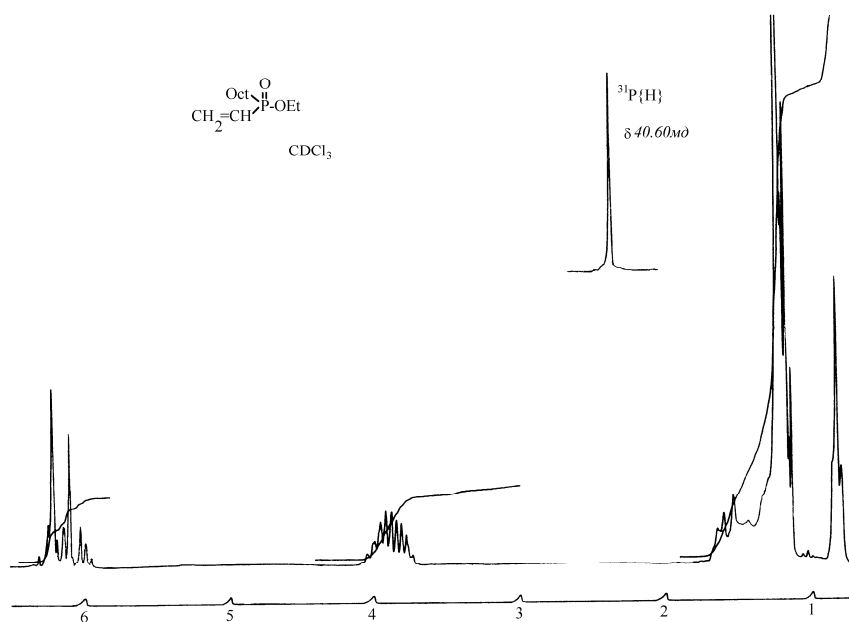


Рис.9. ЯМР ^{31}P и ^1H спектры этилового эфира винил-октилфосфиновой кислоты **198**.

В процессе получения β -бромэтил-фосфиновых кислых производных в качестве побочных продуктов образуются соответствующие 1,2-этилен-бис(фосфиновые) кислоты, для предотвращения или максимального уменьшения этого процесса мы использовали четырех-пятикратный избыток дибромэтана. Кроме того, на этой же стадии иногда происходит частичное дегидробромирование, возможно, под действием гексаметилдисилазана, который можно рассматривать как вторичный амин. Для того, чтобы выяснить влияние гексаметилдисилазана, было проведено изучение дегидрогалогенирующей способности триэтилортоформиата на модельных соединениях - диэтил- β -бромэтилфосфонате и дифенил- β -бромэтилфосфиноксиде. Результаты исследований показали, что в обоих случаях с хорошими выходами происходит образование соответствующих винилфосфорильных производных, соответственно, винилфосфоната и дифенилвинилфосфиноксида.

В ходе реакции мы проводили улавливание низко кипящей фракции на выходе из обратного холодильника, замораживая ловушку жидким азотом. В спектре ^1H ЯМР этой фракции в области от 1 до 2 м.д. присутствуют триплеты трех метильных групп, соответствующие бромистому этилу (≈ 1.8 м.д.), этилформиату (≈ 1.1 м.д.) и этанолу (≈ 1.2 м.д.); в области 3.1 -3.9 м.д. - сигналы метиленовых групп бромистого этила и этанола, 4.2 м.д. - квадруплет, соответствующий метиленовой группе этилформиата, в области (3.5-4.2 м.д.) находится сигнал гидроксильного протона этанола и, наконец, сигнал с хим.сдвигом 8.0 м.д. соответствует протону этилформиата (рис.10).

Реакцию дегидробромирования можно описать следующим уравнением :

Схема 30

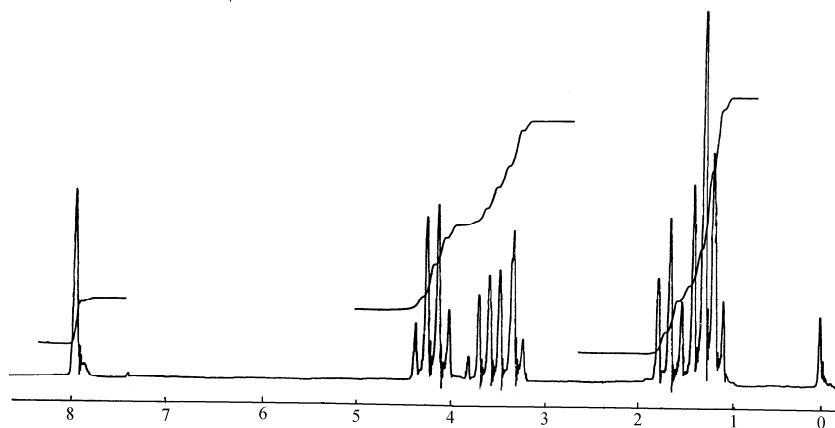
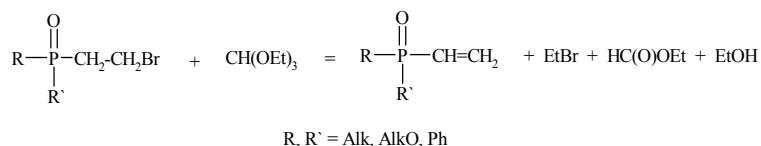


Рис.10. Спектр ^1H ЯМР низко кипящей фракции реакционной массы синтеза винилфосфорильных соединений.

Использование в качестве исходной фосфорной компоненты фосфористой кислоты позволяет получить диэтиловый эфир винилфосфоновой кислоты, при этом все операции – силилирование фосфористой кислоты, взаимодействие *трис(триметилсилил)фосфита in situ* с избытком дибромэтана, удаление побочных продуктов и непрореагировавшего дибромэтана, алкоголиз бис(триметилсилил)-β-бромэтилфосфоната, и, наконец, дегидробромирование β-бромэтилфосфоновой кислоты с одновременно протекающей этерификацией, - проводятся в одном реакционном сосуде. В этой связи данный способ получения винилфосфоната может быть достаточно конкурентным в сравнении с описанным ранее методом синтеза из триэтилфосфита [80].

Диэтил винилфосфонат образуется также при нагревании диэтил-β-бромэтилфосфоната с триметилортоформиатом. При взаимодействии дифенил-β-хлорэтилфосфиноксида с триэтилортоформиатом наблюдается аналогичный процесс дегидрохлорирования, однако, в данном случае для образования винилфосфорильных соединений требуется большее время, ~12 часов, по сравнению с бромпроизводными, для которых было достаточно ~2 часов при тех же условиях.

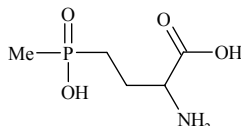
Таким образом, триметил- и триэтилортоформиат могут быть использованы в качестве дегидрогалогенирующих агентов в синтезе винилфосфорильных производных, что особенно

удобно при получении винилфосфинатов и винилфосфонатов, так как дегидрогалогенирование и этерификация происходят в одном реакционном сосуде.

2.2.7.2 Синтез фосфинотрицина и других фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты.

Общая процедура синтеза винилфосфорильных соединений.

Фосфиновая кислота природного происхождения, 2-амино-4-метилфосфиновая кислота (фосфинотрицин), обладает рядом интересных и практически полезных свойств.

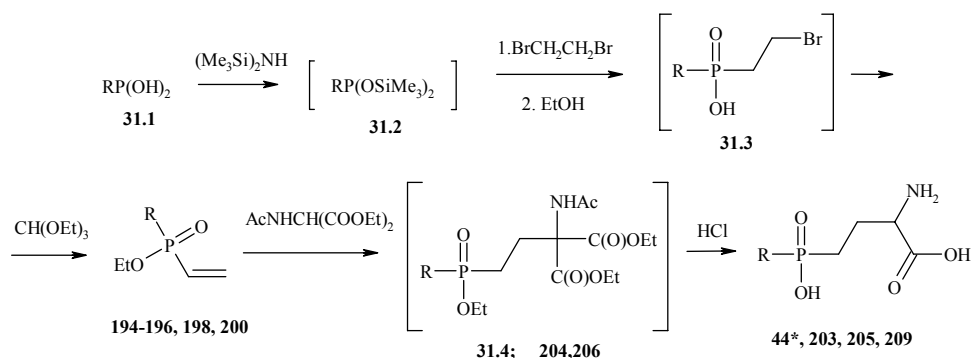


Мы предлагаем общий метод синтеза фосфинотрицина и других фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты с использованием процедуры синтеза винилфосфорильных производных, описанной в предыдущем разделе.

Присоединение к последним аминокислотной функции по Михаэлю позволяет осуществить синтез фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты (схема 31).

Использование в качестве исходных соединений фосфористой и соответствующих алкилфосфонистых кислот **31.1** с последующим их силилированием и взаимодействием образующихся силиловых эфиров трехвалентного фосфора **31.2** с избытком дибромэтана приводит, как было показано выше, к соответствующим силилфосфинатам, мягкий алкоголиз которых дает 2-бромэтил-алкилфосфиновые кислоты **31.3** (схема 31).

Схема 31



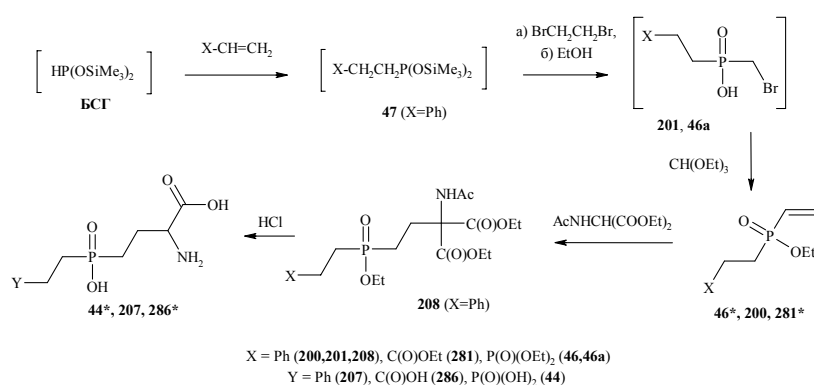
R = EtO (194), (OH)(209), Me (195,203,204), Ph (196,205,206)

Последние могут быть выделены и охарактеризованы, однако, обычно кислоты **31.3** без выделения обрабатывались избытком триэтилортоформиата в качестве дегидрогалогенирующего и этерифицирующего агента, что с хорошими и удовлетворительными выходами позволяет получить эфиры соответствующих винилфосфоновых и винилфосфиновых кислот **194-196, 198, 200**. Присоединение к последним ацетамидомалонового эфира по Михаэлю приводит к фосфинатам **31.4**, которые могут быть

выделены хроматографией на силикагеле (см. эксп. часть), а также могут быть без выделения подвергнуты кислотному гидролизу, что позволяет с хорошими и удовлетворительными выходами получить фосфорильные аналоги глутаминовой кислоты **203**, **205**, **209**.

Предлагаемая процедура дегидробромирования 2-галогенэтилфосфорильных соединений с использованием триалкилортоформиатов была совмещена с методом *one-pot* образования двух несимметричных фосфор-углеродных связей из гипофосфитов, описанным в первой части исследования (схема 32). Стирол, акрилат и винилфосфонат были использованы в качестве непредельной компоненты синтеза для образования первой фосфор-углеродной связи с последующим взаимодействием образовавшихся силлфосфонитов с избытком дибромэтана по схеме арбузовской перегруппировки. Дальнейшая синтетическая процедура проводилась по аналогичной схеме, обработка соответствующей промежуточно образующейся 2-бромэтилфосфиновой кислоты избытком триэтилортоформиата позволяет получить соответствующие винилфосфинаты, содержащие 2-(диэтоксифосфинил)этил (**46**), 2-(этоксикарбонил)этил (**281**), и фенетильный (**200**) радикалы (схема 32).

Схема 32



Винилфосфонат в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения описан в процедуре синтеза дифосфорильных аналогов аминокислот в первой части диссертации для синтеза этил 2-(диэтоксифосфинил)этилвинилфосфината **46**. Этилакрилат и другие α -замещенные акрилаты в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот исследованы и будут описаны в третьей части настоящей работы, посвященной развитию методологии синтеза структурных изостеров пептидов - фосфиновых кислых псевдо- γ -глутамилпептидов с предварительным синтезом винилфосфинатов типа **281**.

Использование стирола в качестве непредельной компоненты синтеза с введением в обсуждаемую процедуру силилового эфира фенетилфосфонистой кислоты **47** *in situ* с последующей аналогичной цепочкой превращений приводит к новому аналогу фосфинотрицина - аминокислоте **207**, содержащей липофильный фенетильный радикал при

атоме фосфора и образующейся после кислотного гидролиза фосфината **208**, продукта присоединения по Михаэлю ацетамидомалонового эфира к винилфенетилфосфинату **200** (схема 32).

2.2.8 Модификация аминокислотного фрагмента молекулы ФА кислоты.

Синтез α -алкилированных фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот.

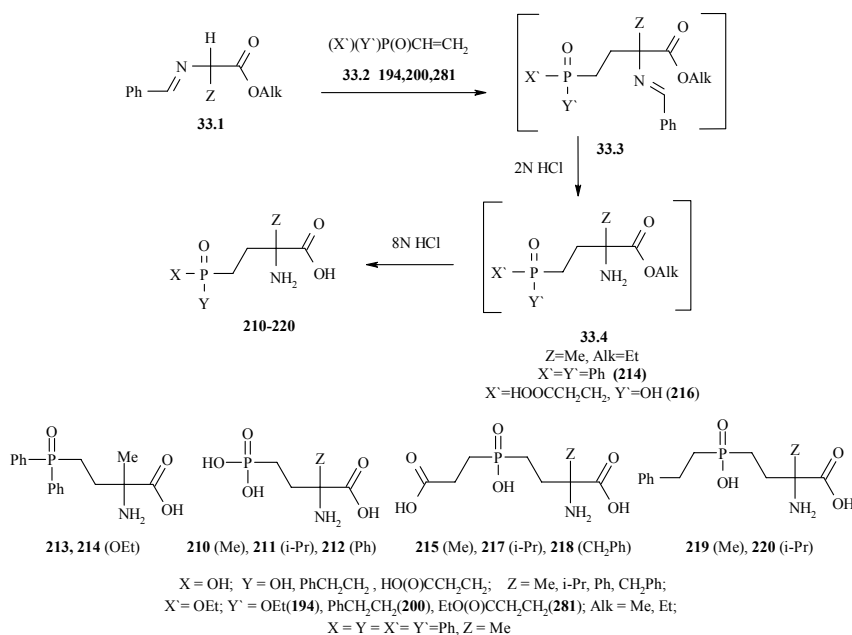
8.1. Присоединение шиффовых оснований эфиров аминокислот к винилфосфорильным соединениям.

Процедуры синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых (ФА) кислот, предложенные выше, позволяют провести широкую модификацию фосфорсодержащего фрагмента и углеводородной цепочки “канонической” молекулы.

В данной главе предлагается процедура модификации аминокислотного фрагмента молекулы ФА. Мы осуществили синтез новых α -замещенных фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот **210-224** (схемы 33, 34) с потенциальной физиологической активностью.

Настоящая процедура может рассматриваться как дальнейшее развитие метода синтеза фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты, представленного в предыдущей главе. В этом случае к винилфосфорильным соединениям по Михаэлю присоединяется шиффово основание, предварительно полученное из эфира соответствующей аминокислоты (схема 33). Этот прием позволяет вводить определенный заместитель в α -положение аминокарбонового фрагмента “канонической” ФА-молекулы.

Схема 33



Шиффовы основания эфиров соответствующих аминокислот **33.1** удовлетворительно присоединяются к диэтиловому эфиру винилфосфоновой кислоты **33.2** ($\text{X}'=\text{Y}'=\text{OEt}$), этиловому

эфиру 2-(этоксикарбонил)этил-винилфосфиновой кислоты **33.2** ($X'=OEt$; $Y'=CH_2CH_2C(O)OEt$), этиловому эфиру 2-(фенил)этил-винилфосфиновой кислоты **33.2** ($X'=OEt$; $Y'=CH_2CH_2Ph$) и к дифенилвинилфосфиноксиду **33.2** ($X'=Y'=Ph$) в среде тетрагидрофурана в присутствии карбонатов калия или цезия (схема **33**).

Образующиеся алкилированные основания Шиффа - α -алкил- α -(N-бензилиден)амино- ω -(диалкилфосфинил)алкилкарбоновые эфиры **33.3** без выделения были легко превращены в желаемые аминокислоты **210-220** путем кислотного гидролиза с последующей ионнообменной хроматографией на катионите. В некоторых случаях мягкий гидролиз эфиров **33.3** 2N соляной кислотой на холоду позволил выделить эфиры соответствующих фосфорсодержащих аминокислот со свободной аминогруппой **33.4** (**214, 216**).

Полученные фосфорсодержащие аминокислоты (**210-224**) являются фосфоновыми **210-212** (схема **33**), **221-224** (схема **34**) и фосфиновыми (**215-218**) кислыми аналогами глутаминовой кислоты, синтезирован также γ -фосфиноксидный аналог α -метил-глутаминовой кислоты **213** (схема **33**).

Фосфоновые аналоги глутаминовой кислоты **210-212, 221-224** могут быть интересны как потенциальные антагонисты и агонисты метаболотропных глутаматных рецепторов. γ -Аминофосфиновые кислоты, содержащие (гидроксикарбонил)этильный фрагмент **215-218** $\{X=OH, Y=CH_2CH_2C(O)OH\}$ являются фосфиновыми кислыми структурными аналогами α -замещенных γ -глутамилглицинов. Структурным изостером глицина служит пропионовый кислый фрагмент $\{C(O)NH \approx P(O)CH_2\}$, а заместитель (Z) находится при α -углеродном атоме аминокислотной функции фосфорильного аналога глутаминовой кислоты. Фосфиновые аналоги глутаминовой кислоты **219,220** можно рассматривать как α -замещенные липофильные аналоги глюфосината (фосфинотрицина), обладающего высокими гербицидными свойствами.

2.2.8.2 Алкилирование шиффовых оснований эфиров аминокислот ω -бромалкилфосфонатами.

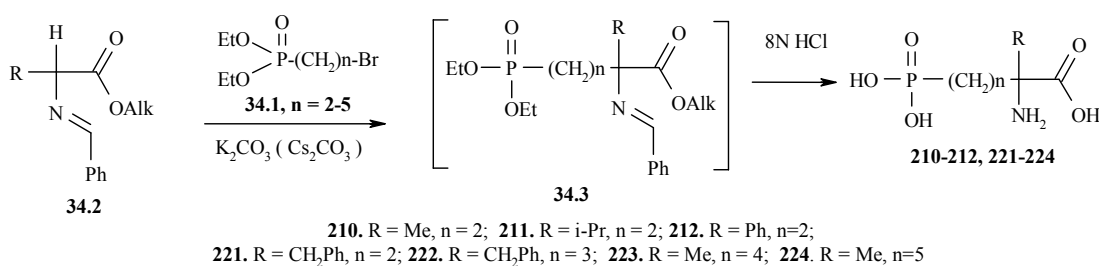
В развитие метода синтеза ФА кислот с использованием шиффовых оснований эфиров аминокислот мы синтезировали некоторые фосфоновые аналоги α -алкилированной глутаминовой кислоты с более длинной углеводородной цепочкой, цель работы – показать возможность синтеза более длинных гомологов α -алкилированных аналогов глутаминовой кислоты.

Нами найдены условия алкилирования ω -бромалкилфосфонатами **34.1**, оснований Шиффа **34.2**, полученных из аланина, валина, фенилглицина и фенилаланина, которое приводит к α -алкил- α -(N-бензилиден)амино- ω -(диалкоксифосфинил)алкил карбоновым эфирам **34.3** (схема

34). Метод синтеза ω -бромалкилфосфонатов (**34.1**) был предложен нами в первой части диссертации.

Кислотный гидролиз образующихся производных α -алкилированных ω -фосфорилированных эфиров аминокислот **34.3** и последующая ионообменная хроматография на катионите дают целевые α -алкил- α -амино- ω -фосфоалкилкарбоновые кислоты **210-212**, **221-224**.

Схема 34



Метод позволяет варьировать строение фосфорной компоненты, аминокарбонового фрагмента и углеводородной цепочки, что дает возможность получения достаточно широкого ряда новых α -алкилированных фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот.

Ранее синтезированные α -алкилированные ФА кислоты **210-212** (R=Me, i-Pr, Ph) были дополнительно получены алкилированием 2-бромэтилфосфонатом соответствующих шиффовых оснований, полученных из аланина, валина, фенилглицина. Использование винилфосфоната дает большие выходы целевых аминокислот **210-212**. Однако применение ряда различных ω -бромалкилфосфонатов в исследуемой синтетической процедуре открывает возможность синтеза α -алкилированных ФА кислот с большей длиной углеводородного фрагмента. Мы провели алкилирование шиффовых оснований полученных из эфиров аланина и фенилаланина 2-бромэтил, 3-бромпропил, 4-бромбутил, 5-бромамилфосфонатами и получили α -метил- и α -бензил- алкилированные гомологи ω -фосфоновых α -аминокислот (AP4-AP7) с различной длиной углеводородной цепочки **221-224**.

2.3 Новая методология синтеза псевдо-пептидов

Удобной имитацией субстрата в переходном состоянии реакций с участием гидролитических ферментов, Zn – металлопротеиназ и аспартилпротеиназ, является замена пептидной связи негидролизуемым фосфинатным фрагментом [1].

Основой предложенной и развиваемой нами новой методологии синтеза псевдо-пептидов является *метод синтеза функционально замещенных фосфиновых кислот из гипофосфитов* с образованием двух фосфор-углеродных связей несимметричного строения, изложенный в первой части работы. Известный подход к построению молекул фосфиновых аналогов (I) α, α' -дипептидов (II) (Рис. 11) заключается в синтезе N-защитной аминокилфосфонистой компоненты псевдо-пептида – фосфонистого аналога (А) аминокислоты с последующим присоединением последнего к соответствующим образом α -R*-замещенному акрилату и образованием псевдо-пептидного фрагмента (Б) [4-7].

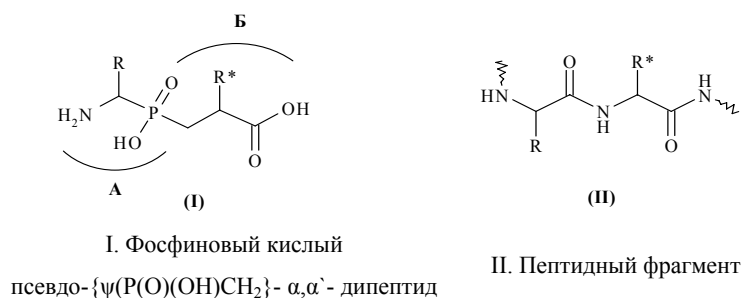


Рис.11

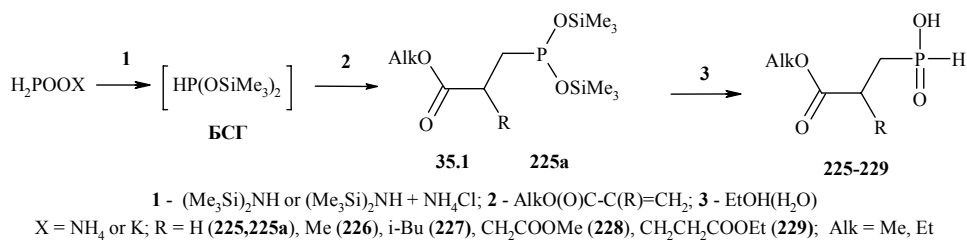
В соответствии с этой методологией построение α -аминоалкилфосфорильного фрагмента пептида представляет собой четырех- и более стадийный процесс, обусловленный постановкой и снятием защитных групп при атомах азота и фосфора [8-10]. В свою очередь, процедура присоединения силилового эфира аминокилфосфонистой компоненты к акрилатам имеет ограничения при построении сложных аминокилфосфиновых “билдинг блоков” или даже оказывается безуспешной [7, 19]. В этой связи актуальным направлением исследований является развитие альтернативных методов конструирования псевдо-пептидов.

Мы предложили **новую методологию синтеза псевдо-пептидов с обратным порядком построения целевой молекулы** – первоначальным присоединением гипофосфита к соответствующим α -замещенным акрилатам с образованием *фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты* с последующим присоединением аминокислотной функции и образованием молекулы псевдо-пептида.

2.3.1 Синтез фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты.

Изучение присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита *in situ* к акрилатам, проведенное нами ранее, позволяет предложить процедуру синтеза фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер соответствующей аминокарбоновой кислоты, в соответствии со схемой 35.

Схема 35



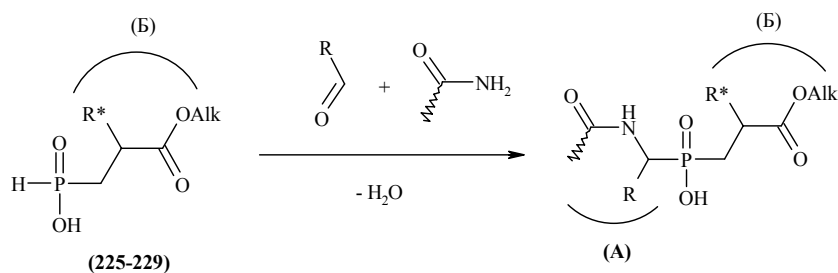
Мягкая процедура присоединения БСТ к α -замещенным акрилатам, предложенная нами в первой части данной работы, позволяет исключить или свести к минимуму образование продуктов двойного присоединения.

Фосфонистые кислоты **225-229** или их силиловые эфиры (**35.1**) *in situ* были использованы в качестве ключевых полупродуктов синтеза соответствующих фосфиновых кислых аналогов пептидов - псевдо- α, α' -дипептидов, псевдо- γ -аминобутаноилпептидов и псевдо- γ -глутамилпептидов.

2.3.2 Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений.

Создание новой методологии синтеза псевдо- α, α' -дипептидов, структурных аналогов наиболее распространенного типа дипептидов, предполагает необходимость поиска удобной процедуры построения α -аминофосфорильной функции с участием фосфонистых кислот **225-229**, содержащих структурный изостер соответствующей аминокислоты (схема 36).

Схема 36



В этой связи развитие процедуры амидоалкилирования соединений трехвалентного фосфора по типу реакции Кабачника – Филдса с использованием карбонильных соединений и

амидов в качестве аминокомпоненты синтеза, может быть перспективным путем построения защищенной псевдо-пептидной молекулы (I) (Рис. 11).

Нами проведено изучение амидного варианта реакции Кабачника-Филдса, достаточно изученной в свое время, однако, незаслуженно забытой на данный момент реакции, которую мы находим весьма перспективной в плане поиска удобной процедуры синтеза N-защищенных α -аминофосфорильных соединений.

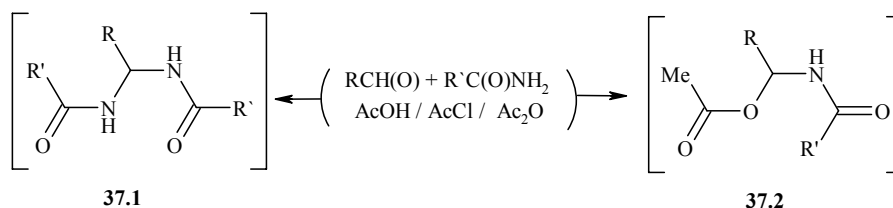
Реакция амидоалкилирования, первоначально предложенная для хлоридов трехвалентного фосфора в уксусной кислоте (реакция Олексижина) [298], была в дальнейшем модифицирована в процедуру амидоалкилирования диалкилфосфитов в ацетилхлориде или в смеси уксусной кислоты и тионилхлорида с участием альдегидов или кетонов, амидов или карбаматов [304]. Применение бензилкарбамата в среде ацетилхлорида позволяет получить N-бензилоксикарбонильные производные α -аминоалкилфосфорильных соединений, представляющих интерес для пептидного синтеза [304-306]. Процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в смеси ацетилхлорида и уксусной кислоты была предложена для синтеза фосфиновых псевдо-пептидных блоков с участием предварительно полностью гидролизованной фосфонистой компоненты [297], вероятно, по причине частичного дезалкилирования эфирных алкоксифосфорильных и алкоксикарбоксильных фрагментов, наблюдаемого в ацетилхлориде. Наша попытка амидоалкилирования диметилфосфита и 2-(этоксикарбонил)-пропилфосфонистой кислоты в среде ацетилхлорида привела к заметной потере эфирных групп у фосфорильного, а также карбоксильного фрагментов целевой молекулы, что затрудняет выделение продукта. Обычно N-ацилированные α -аминофосфоновые производные без выделения подвергались кислотному гидролизу с выделением свободных α -аминоалкилфосфоновых кислот [297-300]. В этой связи актуальным является поиск более мягких условий синтеза N-защищенных производных α -аминоалкилфосфорильных соединений. Относительно мягкая процедура амидоалкилирования была предложена для фосфористой кислоты и амидов и заключалась в добавлении альдегида к предварительно нагретой смеси реагентов в уксусном ангидриде [311].

Описанная в 1 части настоящей работы наша попытка дальнейшего развития этой процедуры с целью синтеза псевдо- α, α' -дипептидов с использованием ацетамида в качестве аминокомпоненты и фосфонистых кислот, содержащих аминокислотный структурный изостер, привела к удовлетворительным результатам только с участием ароматических альдегидов [311], тем не менее эта процедура может быть основой для поиска более эффективной и мягкой процедуры амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.

Ранее в качестве возможных интермедиатов в реакции амидоалкилирования соединений трехвалентного фосфора были предложены N,N'-алкилиденбисамиды (**37.1**) [311] и O,N-полуаминали – 1-(ациламино)алкил ацетаты (**37.2**) [312] (схема 37).

N,N'-Арилиден- или N,N'-алкилиденбисамиды **37.1** предлагались [311] как возможные интермедиаты в реакции амидоалкилирования, т.к. достаточно легко образуются из карбонильных соединений и амидов [313], однако они не были выделены из реакционной среды [311].

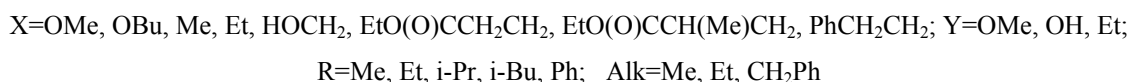
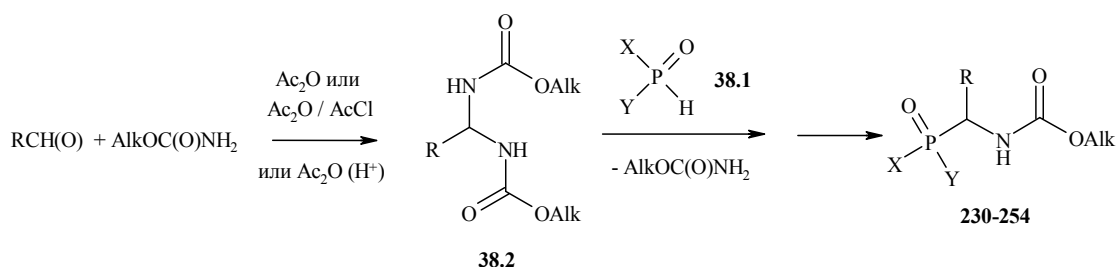
Схема 37



Полуаминали **37.2** также были постулированы в качестве интермедиатов этой реакции, однако и эти соединения не были выделены из реакционной среды [312].

С целью поиска удобной процедуры синтеза псевдо- α,α' -дипептида мы провели исследование амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида. Нами найдено, что более мягкая модификация процедуры Олексижина [311] позволяет осуществить взаимодействие метил-, этилкарбамата в качестве амидокомпоненты и альдегидов с различными гидрофосфорильными соединениями **38.1** с образованием N-метилоксикарбонил- и N-этилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильных соединений **230-240** (таблица 2) с достаточно хорошими и удовлетворительными выходами в уксусном ангидриде на холоду (схема 38).

Схема 38



Кислый катализ {добавление трифторуксусной кислоты (TFA) или p-толуолсульфокислоты (TSA)} оказывает положительное влияние на протекание трехкомпонентной реакции в уксусном ангидриде.

Смесь уксусного ангидрида и ацетилхлорида (4:1) также является достаточно эффективной средой для амидоалкилирования P(O)H-соединений (таблица 2,3), однако, поиск оптимального состава смеси не проводился.

Таблица 2. N-Метилоксикарбонил- и N-этилоксикарбонил- α -аминофосфорильные соединения 230-240

N	X	Y	R	Alk	Выход, %
230	OMe	OMe	Ph	Et	^a 70; ^b 67; ^c 63
231	OBu	OBu	Ph	Et	^b 71; ^c 53
232	Me	OH	Ph	Et	^a 59; ^b 73; ^b 77; ^c 52
233	Me	OH	Ph	Me	^a 79; ^c 61
234	Me	OH	i-Bu	Et	^a 33; ^b 38; ^b 48; ^c 28
235	Me	OH	i-Pr	Me	^a 31
236	Me	OH	i-Bu	Me	^b 51; ^a 32
237	HOCH ₂	OH	Ph	Et	^{a,d} 54
238	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	OH	Ph	Et	^b 71; ^b 65; ^a 57
239	EtOC(O)CH ₂ CH ₂	OH	i-Bu	Me	^a 32
240	Et	Et	Ph	Et	^a 54

Выходы соединений (230-240) даны при катализе ^aTFA(10% mol), ^bTSA(2% mol), для реакции в среде ^bAcCl/Ac₂O (1 : 4) или в среде ^cAc₂O в отсутствии катализатора; ^dвыход свободной аминокислоты.

Аминокислоты, содержащие N-бензилоксикарбонильную (Cbz) защитную группу более предпочтительны для осуществления дальнейшего пептидного построения. Поэтому в процессе изучения амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений также изучен бензилкарбамат (схема 38) в качестве амидо-компоненты и синтезирован ряд новых N-Cbz защищенных α -аминоалкилфосфорильных соединений **241-254** (таблица 3).

Таблица 3. N-Бензилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильные соединения 241-254

N	X	Y	R	Выход, %
241	OMe	OMe	Ph	^a 63, ^b 73, ^b 69, ^c 56
242	Me	OH	Me	^{a,e,ж} 27, ^b 67, ^e 51, ^{a,e} 62
243	Me	OH	Et	^b 61, ^c 31
244	Me	OH	i-Pr	^b 57, ^c 30
245	Me	OH	i-Bu	^b 46, ^b 53, ^c 33, ^e 41, ^{b,e} 59
246	Me	OH	Ph	^b 69, ^b 76, ^c 61, ^e 63, ^{a,e} 69
247	PhCH ₂ CH ₂	OH	Et	^b 59, ^c 35
248	PhCH ₂ CH ₂	OH	i-Pr	^b 63, ^c 29
248	PhCH ₂ CH ₂	OH	i-Bu	^a 31, ^b 68
250	HOCH ₂	OH	i-Bu	^{a,d} 33
251	HOCH ₂	OH	Ph	^{a,d} 42
252	EtOOCCH(Me)CH ₂	OH	Me	^a 33, ^b 57
253	EtOOCCH(Me)CH ₂	OH	Ph	^a 54, ^b 63, ^b 69, ^c 43
254	Et	Et	Ph	^a 51, ^b 67, ^c 41

Выходы соединений (241-254) даны при катализе: а) TFA(10% mol), б) TSA(2% mol), в) для реакции в среде AcCl/Ac₂O (1:4), г) в среде Ac₂O в отсутствии катализатора; д) выход свободной аминокислоты, е) считая на P-H компоненту, для двухкомпонентного варианта синтеза – взаимодействия метилфосфонистой кислоты с соответствующим N,N'-алкилиден-бис(бензилкарбаматом), ж) с использованием диэтилацетата уксусного альдегида.

Попытки ввести в этих условиях в реакцию фталимид, ацетамид, трифторацетамид и трет-бутилкарбамат оказались безуспешны или малоэффективны.

Однако, мягкие условия амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений **38.1** в уксусном ангидриде с участием метил-, этил- и бензилкарбамата позволили впервые выделить промежуточно образующиеся *N,N'*-бензилиден- и *N,N'*-алкилиденбис(алкилкарбаматы) (**38.2**, Alk=Me, Et, CH₂Ph; схема 38) в качестве интермедиатов реакции.

Первоначально образующийся бискарбамат **38.2** достаточно быстро накапливается и часто кристаллизуется из реакционного раствора, но потом переходит в раствор, взаимодействуя с Р-Н компонентой **38.1** с образованием целевого *N*-защищенного α -аминоалкилфосфорильного соединения **230-254** (схема 38), последнее по мере образования также может иногда кристаллизоваться из реакционного раствора. Прервав ход трехкомпонентной реакции на ранней стадии и анализируя выделенные продукты, мы обнаружили наличие в реакционной массе смесь *N*-алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильного соединения **230-254** и соответствующего бискарбамата **255-262**, в различном соотношении в зависимости от реакционной способности реагентов и времени взаимодействия. Использование хроматографии на силикагеле позволяет разделить эти соединения и охарактеризовать их в индивидуальном виде с использованием ТСХ, и ¹H, ¹³C и ³¹P ЯМР спектроскопии.

Эти данные довольно неожиданны, т.к. в литературе сложилось мнение, что более вероятными интермедиатами трехкомпонентной реакции являются ацетаты **37.2** (схема 37) [312], которые выглядят более предпочтительными, если мы принимаем механизм реакции, включающий стадию нуклеофильной атаки атома фосфора Р-Н компоненты на электрофильный углеродный центр ацетата **37.2**, содержащего хорошую уходящую ацетилокси-группу. Результаты исследований позволяют предложить смесь уксусного ангидрида и хлористого ацетила в качестве оптимальной среды для проведения трехкомпонентной реакции.

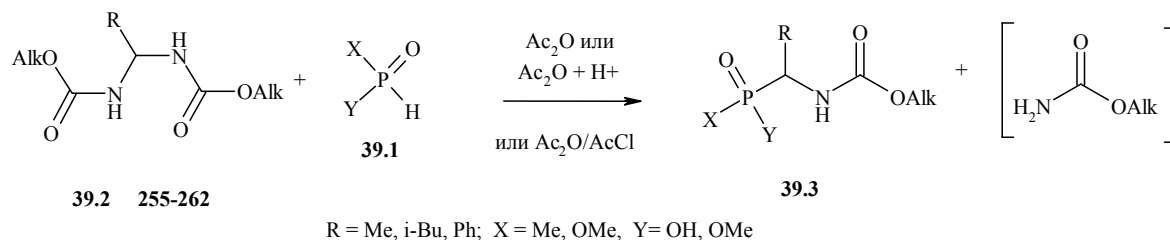
2.3.2.1 Изучение взаимодействия бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями.

Полученные данные являются хорошим обоснованием для изучения двухкомпонентной реакции гидрофосфорильных соединений **39.1** с бискарбаматами **39.2**. Мы нашли, что предварительно синтезированные бискарбаматы **255-262** способны реагировать на холоду с гидрофосфорильными соединениями **39.1** в среде уксусного ангидрида или в смеси ацетилхлорида и уксусного ангидрида (1:4) с образованием целевых α -аминоалкилфосфорильных соединений **39.3** (схема 39).

Наблюдение за ходом реакции с использованием ЯМР ³¹P спектроскопии позволило обнаружить 'большую реакционную способность бензилиденбискарбамата по сравнению с алкилиденбискарбаматом. Кроме того, мы нашли, что *N,N'*-бензилиденбис(бензилкарбамат) (**262**, R = Ph) реагирует с метилфосфонистой кислотой, образуя (**246**) с 'большими выходами, чем *N,N'*-изоамилиденбис(бензилкарбамат) (**261**, R = *i*-Bu) в реакции с метилфосфонистой

кислотой с образованием (245), как в среде уксусного ангидрида, так и в среде Ac_2O / AcCl (4:1).

Схема 39



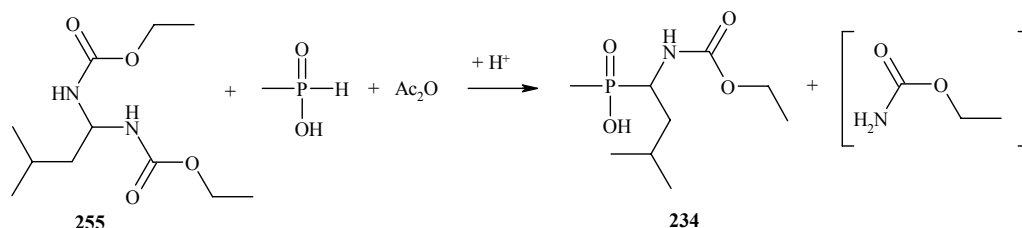
Эти данные указывают на электрофильную природу N,N'-алкилиденбискарбаматов. Однако, необходимо отметить, что при исследовании гидрофосфорильных соединений (39.1) различного строения и потенциально различной нуклеофильности (**диалкилфосфит – алкилфосфониновые кислоты – диэтилфосфинистая кислота**), нам не удалось обнаружить явного нуклеофильного характера фосфорной компоненты, как в трехкомпонентной, так и в двухкомпонентной версиях синтеза.

Необходимо отметить, что взаимодействие алкилкарбамата, альдегида и гидрофосфорильного соединения, а также бискарбамата с Р-Н компонентой в среде уксусного ангидрида **является кислотнo катализируемым**, в отличие от ранее опубликованных отрицательных данных для трехкомпонентного варианта реакции [311].

Добавление трифторуксусной кислоты (**TFA**), р-толуолсульфокислоты (**TSA**) к смеси реагентов в уксусном ангидриде или проведение как трехкомпонентного, так и двухкомпонентного вариантов реакции в смеси ацетилхлорида и уксусного ангидрида (1:4) приводит к заметному увеличению скорости реакции, что подтверждается и увеличением выхода продуктов реакции. Отметим, что в среде бензола или толуола, этанола, диоксана, тетрагидрофурана взаимодействия бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями не происходит.

Ниже представлены данные изучения взаимодействия **N,N'-изоамилиденбис(этилкарбамата) 255** и **метилфосфинистой кислоты** с использованием метода ^{31}P ЯМР спектроскопии (рис.12 и 13).

Схема 40



Взаимодействие бискарбаматов с Р-Н соединениями в среде уксусного ангидрида протекает удовлетворительно на холоду без катализа, лучше с добавлением кислого

катализатора (TFA или TSA), и заметно лучше реакция проходит в смеси уксусного ангидрида и ацетилхлорида, а также в среде ацетилхлорида, но в последнем случае происходит заметное дезалкилирование алкилоксифосфорильного и алкилоксикарбонильного фрагментов.

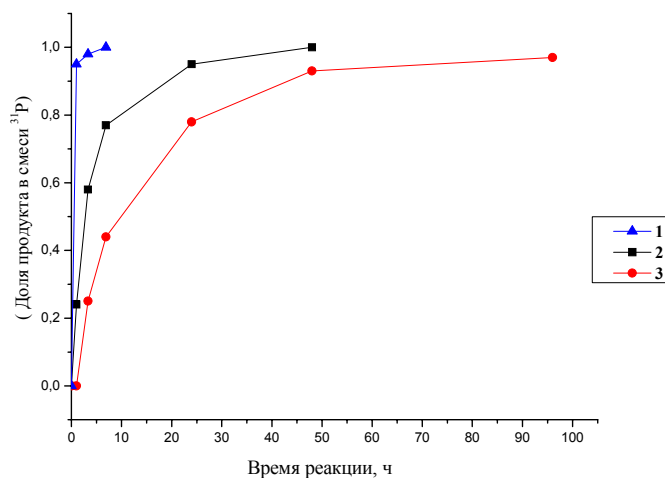
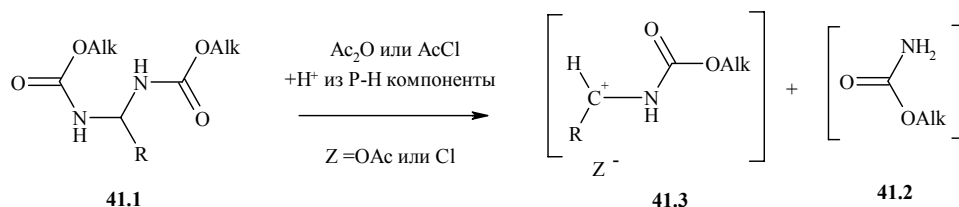


Рис. 12. Зависимость доли продукта **234** в реакционной смеси {соотношения интегральных интенсивностей сигналов ^{31}P продукта **234** и суммы сигналов ^{31}P продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР смеси} от продолжительности реакции (часы) и кислого катализа в уксусном ангидриде: (1) - *p*-толуолсульфокислота (2 мол.%), (2) – трифторуксусная кислота (10 мол.%), (3) – **отсутствие катализатора**.

Полученные результаты позволяют заключить, что амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений представляет собой многостадийный процесс, причем стадией, определяющей скорость, вероятно, является протонирование атомов кислорода ($\text{C}=\text{O}$) или азота в амидном фрагменте молекулы интермедиата – бискарбамата **41.1**, с последующим вероятным выделением молекулы алкилкарбамата **41.2** и образованием промежуточного реакционноспособного N-(алкилоксикарбонил)- или N-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона **41.3** (схема 41). Условия образования аналогичных N-ацилиминиевых ионов и данные их реакционной способности опубликованы ранее [313-315].

Схема 41

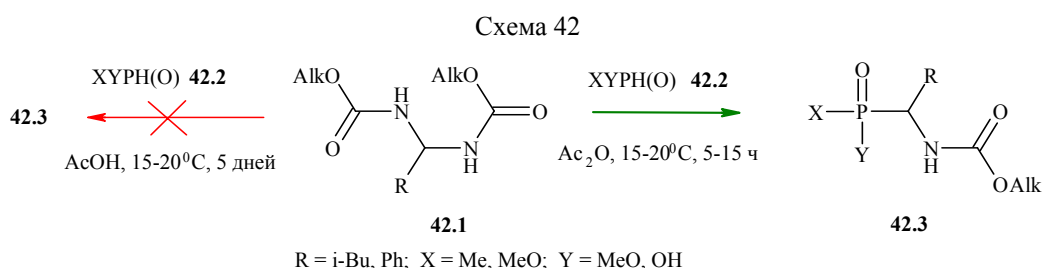


Мы предполагаем, что все последующие стадии процесса амидоалкилирования протекают чрезвычайно быстро и не влияют на общую скорость реакции.

Интересно отметить, что в избытке уксусного ангидрида возможно образование интермедиата - соли **41.1** ($\text{Z} = \text{OAc}$), являющегося ионным аналогом 1-(ациламино)алкил ацетата **37.2** (схема 37), предположенного ранее М.Сорока [312] в качестве возможного интермедиата реакции. Однако, мы полагаем, что образования молекулы ацетата **37.2** не

происходит, т.к. сразу после образования катиона (и соли) **41.3** атом трехвалентного фосфора, обладающий неподеленной электронной парой, атакует положительно заряженный углеродный атом N-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона **41.3** с образованием целевой фосфор – углеродной связи.

Было найдено, что добавление TSA оказывает более заметное влияние на скорость взаимодействия бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями в уксусном ангидриде, нежели добавление TFA в качестве катализатора. В этой связи чрезвычайно важен тот факт, что бискарбаматы **42.1** взаимодействуют с гидрофосфорильными соединениями **42.2** (метилфосфонистой кислотой или диметилфосфитом) в уксусном ангидриде на холоду и без дополнительного кислого катализа, в то время как в уксусной кислоте образования соответствующих α -амидоалкилфосфорильных соединений **42.3** на холоду не происходит (схема 41).



Необходимо отметить, что кислый катализ одинаков и обусловлен уксусной кислотой, или используемой в качестве среды реакции, или образующейся в процессе взаимодействия Р-Н компоненты с уксусным ангидридом.

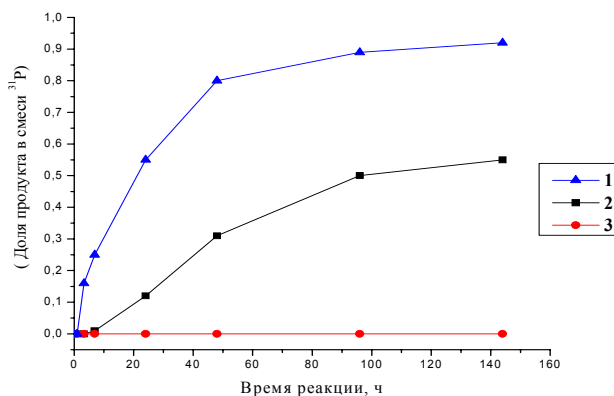


Рис. 13. Зависимость доли продукта **234** в реакционной смеси {соотношения интегральных интенсивностей сигналов ³¹P продукта **234** и суммы сигналов ³¹P продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ³¹P ЯМР реакционной смеси} от продолжительности реакции (часы) при разбавлении толуолом в соотношении (1:1) в:

(1) **уксусном ангидриде**, (2) смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты и (3) **в уксусной кислоте**.

Отсутствие реакции в среде уксусной кислоты и ее замедление в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты наглядно подтверждается данными изучения взаимодействия N,N'-изоамилиден-бис(этилкарбамата) **255** с метилфосфонистой кислотой (рис.13).

Эти результаты могут свидетельствовать о следующем:

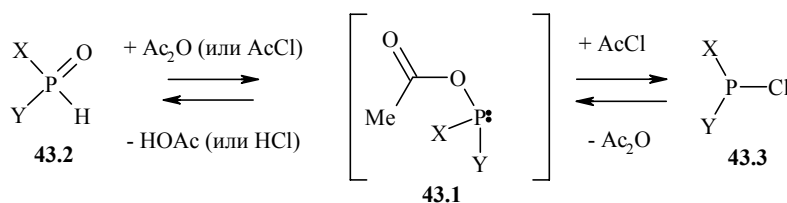
1) исходная Р-Н компонента и интермедиат – бискарбамат непосредственно не участвуют в образовании целевой фосфор-углеродной связи,

2) относительно слабая уксусная кислота, *in situ* генерируемая в растворе гидрофосфорильного фрагмента в уксусном ангидриде, способна обеспечить образование промежуточного ацилиминиевого катиона **41.3** в отсутствии дополнительного кислого катализа (рис.12),

3) исходная фосфорная компонента в среде уксусного ангидрида, вероятно, образует более реакционноспособное соединение по отношению к ацилиминиевому катиону.

Результаты исследования позволяют предположить, что соединением, непосредственно взаимодействующим с ацилиминиевым катионом **41.3** может быть Р-ОАс производное трехвалентного фосфора **43.1** (схема 43).

Схема 43



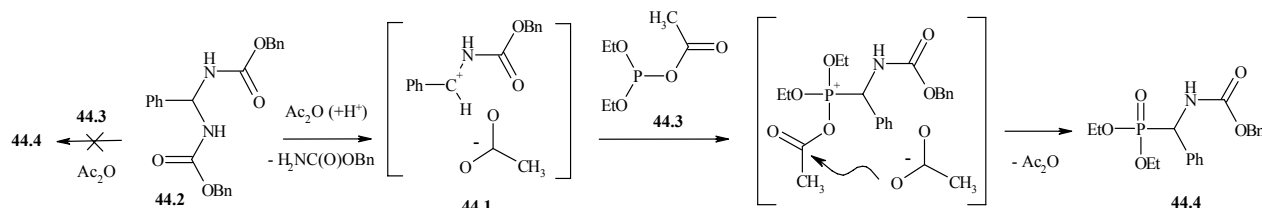
Вероятно, в среде ацетилхлорида гидрофосфорильные соединения **43.2** превращаются в соответствующие хлориды трехвалентного фосфора **43.3** с первоначальным образованием Р-ОАс соединений **43.1** (схема 43). Р-ОАс форму **43.1** можно рассматривать как промежуточную между Р-Н и Р-Cl “крайними” формами, участвующими в равновесном процессе, протекающем в среде AcOH-Ac₂O-AcCl (схема 43). Если увеличение содержания ацетилхлорида в смеси сдвигает равновесие в сторону образования хлоридов трехвалентного фосфора **43.3**, то увеличение содержания уксусной кислоты в смеси сдвигает равновесие к образованию гидрофосфорильной формы **43.2**. Вероятно, уксусный ангидрид является наиболее удобным растворителем-реагентом для образования Р-ОАс производных **43.1** (схема 43).

Мы обнаружили два сигнала фосфора в области, характерной для трехвалентных фосфорных соединений в спектре ЯМР ³¹P раствора метилфосфонистой кислоты в ацетилхлориде, а также в спектре ЯМР ³¹P раствора метилдихлорфосфина в уксусном ангидриде. Один сигнал в области δ 198 м.д. соответствует атому фосфора метилдихлорфосфина. Мы предполагаем, что второй сигнал в области δ 185 м.д. может соответствовать какому-либо из двух формально возможных Р-ОАс производных метилфосфонистой кислоты {MeP(OAc)Cl или MeP(OAc)₂, причем, образование последнего соединения в избытке уксусного ангидрида представляется более вероятным}.

2.3.2.2 Моделирование механизма образования фосфор-углеродной связи.

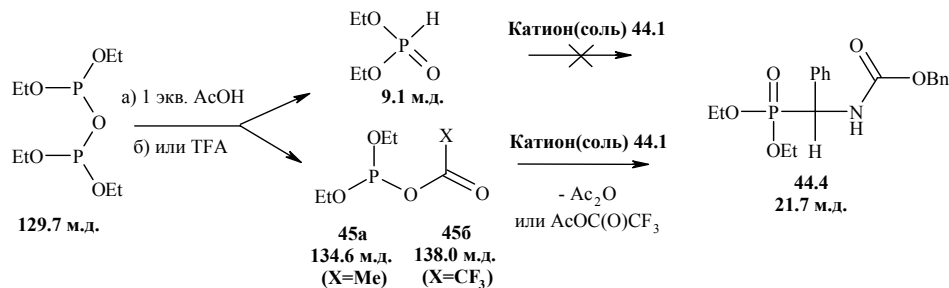
С целью подтверждения генерирования *in situ* POAc производных трехвалентного фосфора в условиях амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений мы провели моделирование предполагаемой стадии образования фосфор-углеродной связи. С этой целью в условиях, благоприятных и неблагоприятных для образования ацилиминиевого иона **44.1** из алкилиденбискарбамата **44.2**, в сферу реакции вводили диэтилацетилфосфит **44.3**, как предварительно синтезированный (схема 44), так и образующийся *in situ* из тетраэтилпирофосфита (схема 45).

Схема 44



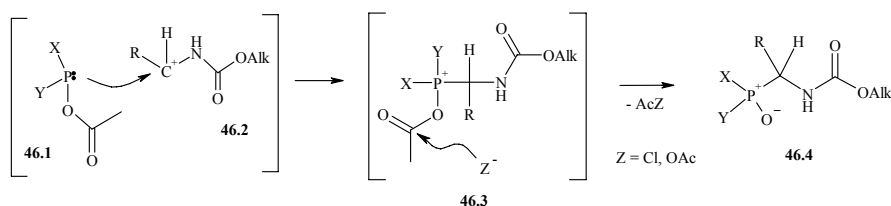
Полученные результаты подтверждают необходимость кислого катализа для генерирования ацилиминиевого иона **44.1**. Ацилфосфит **44.3** ($\delta \sim 134.6$ м.д.) и бискарбамат **44.2** в уксусном ангидриде не образуют фосфонат **44.4** (схема 44), образование целевого фосфоната ($\delta \sim 21.7$ м.д.) происходит только при наличии кислого катализа (AcOH или TFA , ~ 10 мол. %).

Схема 45



Диэтилацетилфосфит **45a** и диэтилтрифторацетилфосфит **45b**, генерированные *in situ* из тетраэтилпирофосфита (схема 45), удовлетворительно реагируют с иминиевым катионом **44.1**, генерированным *in situ* из бискарбамата **44.2**, с образованием целевого N-Cbz- α -аминофосфоната **44.4**, при этом диэтилфосфит оставался неизменным в процессе реакции.

Схема 46



Ацилоксипроизводные трехвалентного фосфора **46.1** (схема 46), вероятно, более реакционноспособны по отношению к ацилиминиевым катионам **46.2** в сравнении с исходными

P(O)H соединениями, т.к. содержат в молекуле как нуклеофильный атом фосфора, так и электрофильный углеродный атом AcO группы и, следовательно, могут легко вступать в превращения по типу реакции Арбузова.

Мы предполагаем, что нуклеофильный атом трехвалентного фосфора молекулы **46.1** атакует положительно заряженный атом углерода образующегося иминиевого катиона **46.2** с последующим образованием фосфор-углеродной связи. Быстро протекающая атака аниона (Z) на электрофильный углеродный атом AcO-фрагмента фосфониевого интермедиата **46.3** приводит к целевому α -амидофосфорильному соединению **46.4** (схема **46**).

Для более глубокого понимания механизма реакции требуются дополнительные исследования, однако, образование промежуточно образующегося реакционного P-OAc производного трехвалентного фосфора представляется достаточно вероятным в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений (схема **46**), что может объяснить уникальную положительную роль уксусного ангидрида (или уксусной кислоты для хлоридов трехвалентного фосфора или ацетилхлорида в случае гидрофосфорильных соединений) для обсуждаемого типа реакций.

Таким образом, в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида обнаружены, выделены и идентифицированы в качестве интермедиатов N,N'-алкилиденбискарбаматы, исследована двухкомпонентная реакция - взаимодействие гидрофосфорильных соединений с предварительно синтезированными бискарбаматами в среде уксусного ангидрида и других растворителях, изучено влияние строения бискарбаматов и фосфорной компоненты, а также кислого катализа на протекание двухкомпонентной реакции.

Полученные данные позволяют предположить образование ацилиминиевого катиона в результате протонирования амидного фрагмента интермедиата - бискарбамата с последующим вероятным выделением молекулы алкилкарбамата. Кроме того, мы предполагаем промежуточное образование P-OAc производных трехвалентного фосфора, как более реакционноспособных соединений, чем исходные гидрофосфорильные соединения в трехкомпонентной реакции амидоалкилирования (схема **46**).

Результаты исследований позволяют предложить новую версию механизма трехкомпонентной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, являющейся многостадийным процессом, включающим стадию образования бискарбаматов, и последующую стадию, вероятно, протекающую по типу реакции Арбузова с участием генерированных *in situ* в условиях реакции N-(бензилоксикарбонил) иминиевого катиона **46.1** и P-OAc производного трехвалентного фосфора **46.2** (схема **46**) из бискарбамата и гидрофосфорильного соединения соответственно.

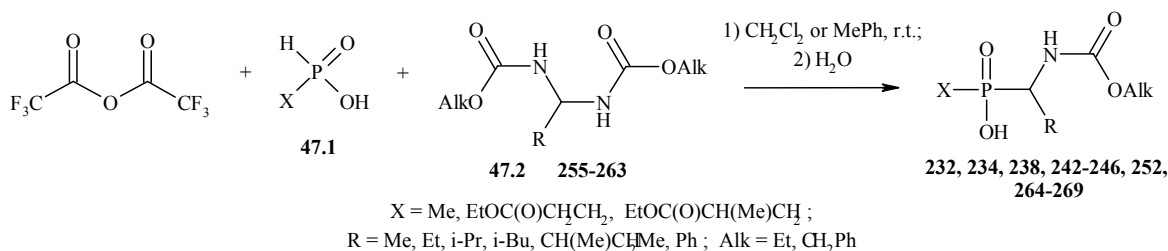
Мы предлагаем новую мягкую версию процедуры амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в смеси уксусного ангидрида и ацетилхлорида на холоду с использованием как ароматических, так и менее реакционноспособных алифатических альдегидов, позволяющую получать N-защищенные α -аминофосфорильные соединения **230-254** с сохранением эфирных алкилоксифосфорильных и алкилоксикарбоновых фрагментов целевой молекулы. Последний фактор весьма важен для синтеза псевдо-пептидных строительных блоков **238, 239, 252, 253**, содержащих сложноэфирные фрагменты. Использование данной эффективной процедуры открывает доступ к ряду ранее труднодоступных N-защищенных фосфиновых псевдо-пептидов.

Амидоалкилирование 2-(этоксикарбонил)пропилфосфонистой кислоты, содержащей структурный изостер аланина, - путь к фосфиновым псевдо-аланиновым пептидам. Синтезированные 1-(бензилоксикарбониламино)этил-2-(этоксикарбонил)пропилфосфиновая **252** и α -(бензилоксикарбониламино)бензил-2-(этоксикарбонил)пропилфосфиновая **253** кислоты представляют собой соответственно этиловые эфиры N-Cbz – защищенного фосфинового кислого аналога аланилаланинового N-Cbz-Ala- $\psi\{(P(O)(OH)CH_2\}$ Ala и фенилглицилаланинового N-Cbz-PhGly- $\psi\{(P(O)(OH)CH_2\}$ Ala пептидов. Наличие хирального центра в молекуле 2-(этоксикарбонил)пропилфосфонистой кислоты наряду с формированием второго хирального α -углерода аминоксфорильного фрагмента в процессе амидоалкилирования обуславливают образование целевых соединений **252** и **253** в виде смеси двух диастереомеров, что проявляется в наличии изомерных сигналов в спектрах ЯМР этих соединений.

2.3.3 Реакция Арбузова N-алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных *in situ* трифторуксусным ангидридом.

Результаты исследований позволяют предложить идею первоначальной генерации ацилфосфита *in situ* с последующей кислотной активацией образования иминиевого катиона *in situ*, взаимодействие которых протекает по схеме реакции Арбузова.

Схема 47



Мы предложили процедуру синтеза N-защищенных α -аминоалкилфосфиновых кислот (схема 47) с добавлением трифторуксусного ангидрида (TFAA) к смеси гидрофосфорильного

соединения **47.1** и N,N'-алкилиденбискарбамата **47.2** в растворе хлористого метилена или толуола на холоду с последующей водной обработкой реакционной массы.

Данная процедура позволяет получить N-алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфиновые кислоты **232, 234, 238, 242-246, 252**, синтезированные нами ранее и описанные в предыдущей главе, и новые N-защищенные аминокислоты **264-269** с хорошими и удовлетворительными выходами (таблица 4).

Таблица 4. N-Алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфиновые кислоты
232, 234, 238, 242-246, 252, 264-269

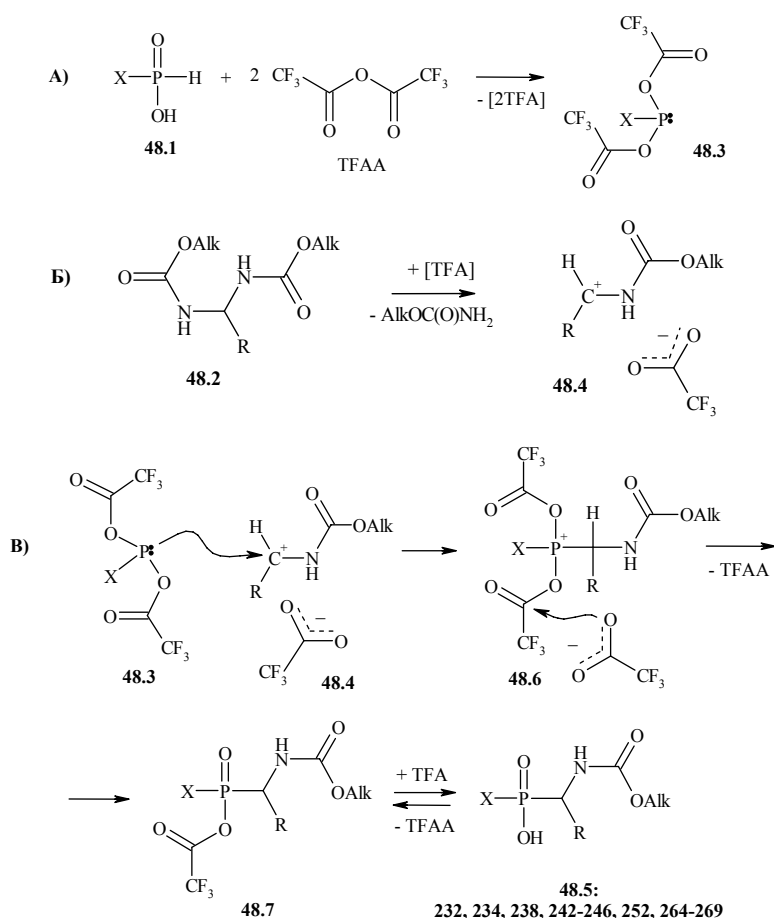
N	X	R	Alk	Т.пл., °C	^a Выход, %
232	Me	Ph	Et	161-163	57.6
234	Me	i-Bu	Et	143-144	62.3, ^b 17.0, ^b 42.3
238	EtOOCCH ₂ CH ₂	Ph	Et	147-148	59.4
242	Me	Me	Bn	121-122	67.1
243	Me	Et	Bn	131-132	58.7, ^b 14.1, ^c 31.7
244	Me	i-Pr	Bn	107-109	51.8, ^b 15.3
245	Me	i-Bu	Bn	167-168	64.2
246	Me	Ph	Bn	187-188	61.7
252	EtOOCCH(Me)CH ₂	Me	Bn	117-118	37.5
264	Me	CH(Me)CH ₂ Me	Bn	93-95	50.3
265	EtOOCCH ₂ CH ₂	i-Pr	Bn	86-88	51.5
266	EtOOCCH ₂ CH ₂	i-Bu	Bn	110-112	49.4
267	EtOOCCH ₂ CH ₂	Ph	Bn	153-154	55.8
268	EtOOCCH(Me)CH ₂	i-Bu	Bn	129-131	28.3, ^d 50.3
269	EtOOCCH(Me)CH ₂	CH(Me)CH ₂ Me	Bn	103-105	30.7, ^d 48.5

Примечание: ^a1.0 эквивалент TFAA; ^b0.5 эквивалента TFAA (17h); ^c0.8 эквивалента TFAA; ^d1.5 эквивалента; ^dФосфонистая кислота предварительно соупарена с уксусным ангидридом на холоду

В качестве гидрофосфорильной компоненты исследовались метилфосфонистая кислота и фосфонистые кислоты, 2-(этилоксикарбонил) этилфосфонистая и 2-(этилоксикарбонил) пропилфосфонистая кислоты, содержащие структурный изостер глицина и аланина.

Процедура добавления трифторуксусного ангидрида (TFAA) к раствору смеси фосфонистой кислоты **48.1** и N,N'-алкилиденбисалкилкарбамата **48.2** в хлористом метиле или толуоле при комнатной температуре обуславливает первоначальное генерирование P^{III}-О-ацильного производного трехвалентного фосфора **48.3** *in situ* в результате взаимодействия фосфонистой кислоты **48.1** и TFAA с выделением трифторуксусной кислоты (TFA), которая инициирует последующее генерирование N-алкилоксикарбонил-иминиевого катиона (соли) **48.4** *in situ* из N,N'-алкилиденбис(алкилкарбамата) **48.2** (схема 48).

Схема 48 (А,Б,В)



Удовлетворительное образование целевых N-(алкилоксикарбонил)- α -аминоалкилфосфиновых кислот (**48.5**: 232, 238, 252, 264-269) в среде органического растворителя в соответствии с новой процедурой, основанной на нашей версии механизма амидоалкилирования гидрофосфорилированных соединений, является подтверждением предложенного нами механизма (схема 48).

Атом фосфора бис(трифторацетил)фосфонита **48.3**, обладающий неподеленной электронной парой, атакует положительно заряженный углеродный атом N-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона **48.4** с образованием целевой фосфор – углеродной связи. Последующая атака аниона CF_3COO^- на электрофильный углерод ацильного фрагмента образовавшегося фосфорсодержащего катиона **48.6** приводит к образованию фосфорильного фрагмента целевого фосфината и регенерации молекулы TFAA. Таким образом, процесс протекает по схеме реакции Арбузова и приводит к образованию эфиров фосфиновых кислот **48.7**, которые представляют собой смешанные ангидриды соответствующей фосфиновой и трифторуксусной кислот. В отличие от классической реакции Арбузова нуклеофильная атака атома фосфора в данном случае происходит по катиону, а не по электрофильному углероду

нейтрального соединения (галогеналкана). Вероятно, атака CF_3COO^- аниона ацильного фрагмента происходит чрезвычайно быстро, сразу вслед за образованием фосфор-углеродной связи, т.к. анион образован до момента осуществления атаки атома фосфора по заряженному атому углерода иминиевого катиона в отличие от классической реакции Арбузова.

Полученные результаты находятся в согласии с данными исследования амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений и подтверждают, что стадией, определяющей скорость реакции является кислотно катализируемое образование реакционных ацилиминиевых катионов (солей), все остальные стадии протекают чрезвычайно быстро и на общую скорость процесса не влияют.

Мы нашли, что оптимальным соотношением реагентов – фосфонистая кислота (**48.1**) : N,N'-алкилиден-бис(алкилкарбамат) (**48.2**) : TFAA является 1 : 1 : 1 (таблица 21). Это может быть косвенным подтверждением, что трифторуксусный ангидрид выступает в качестве не только катализатора реакции, но и реагента и, в соответствии с предложенным механизмом реакции, должен входить в состав образующихся соединений, что было подтверждено анализом продуктов реакции с помощью ЯМР спектроскопии.

Ниже приведены ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектры 1-(бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновой кислоты **243** в различных растворителях, а также ^{31}P ЯМР спектр реакционной массы в процессе синтеза **243**, как характерный для исследуемой процедуры синтеза.

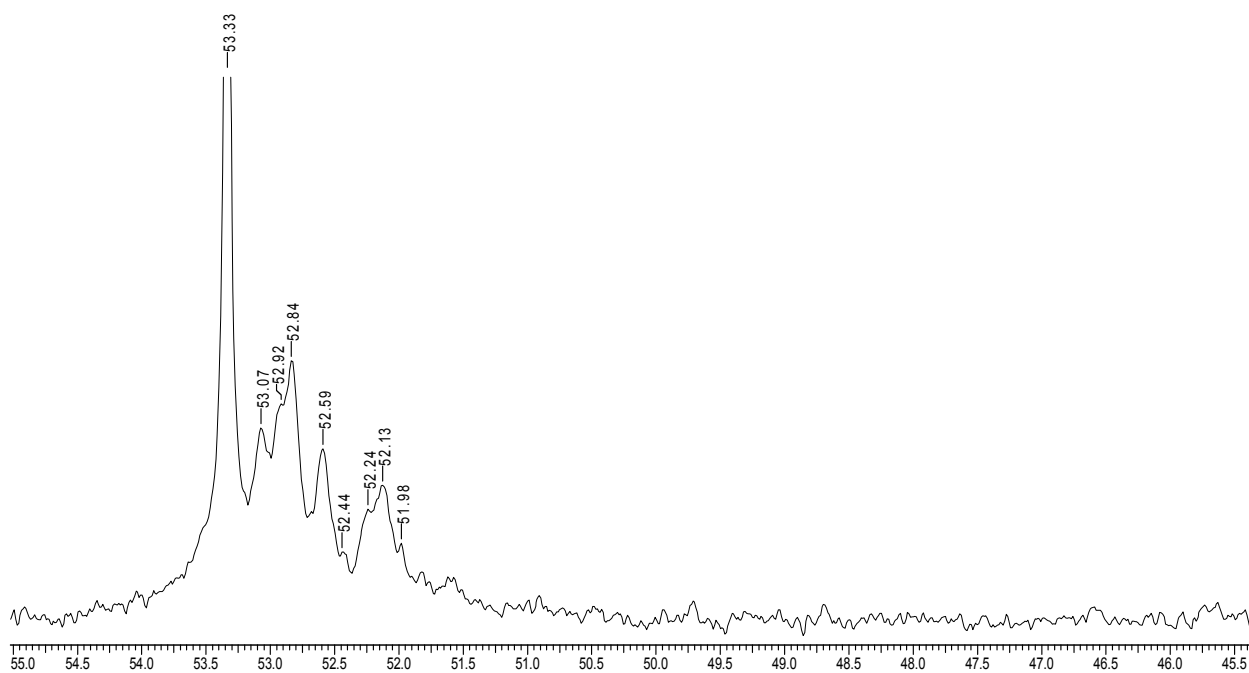
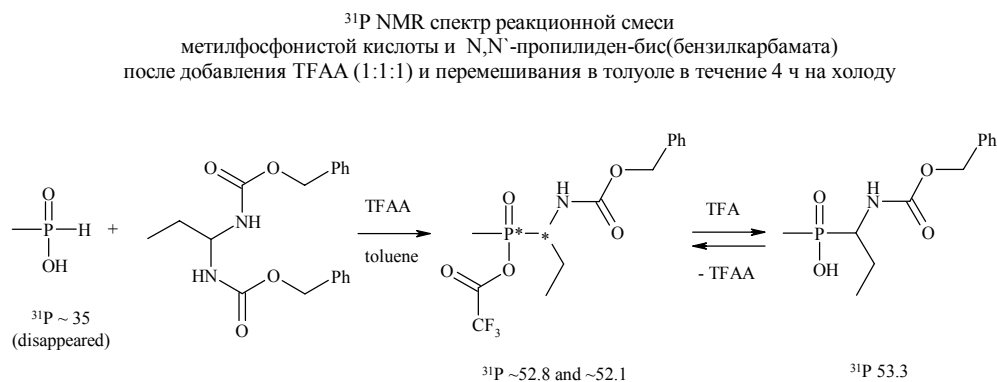
1-(Бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновая кислота **243**

Рис.14. Спектр ^{31}P ЯМР реакционной массы в процессе синтеза 1-(бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновая кислота **243** после завершения реакции (полного исчезновения сигнала в области ~ 35 м.д. метилфосфонистой кислоты).

Рис.15. Спектры ^1H , ^{31}P в CDCl_3 и спектр ^{31}P в $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 1-(бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновой кислоты **243**

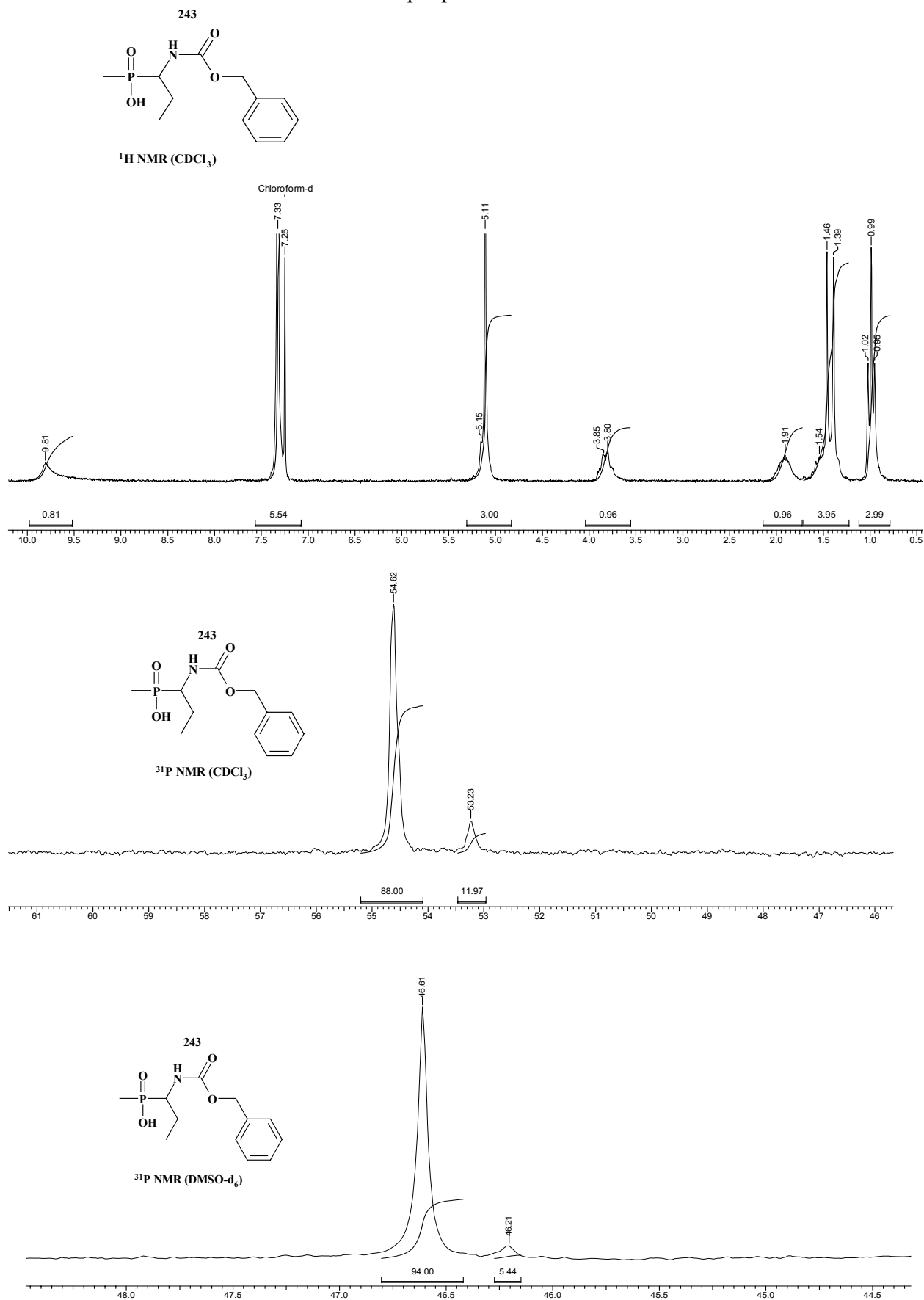
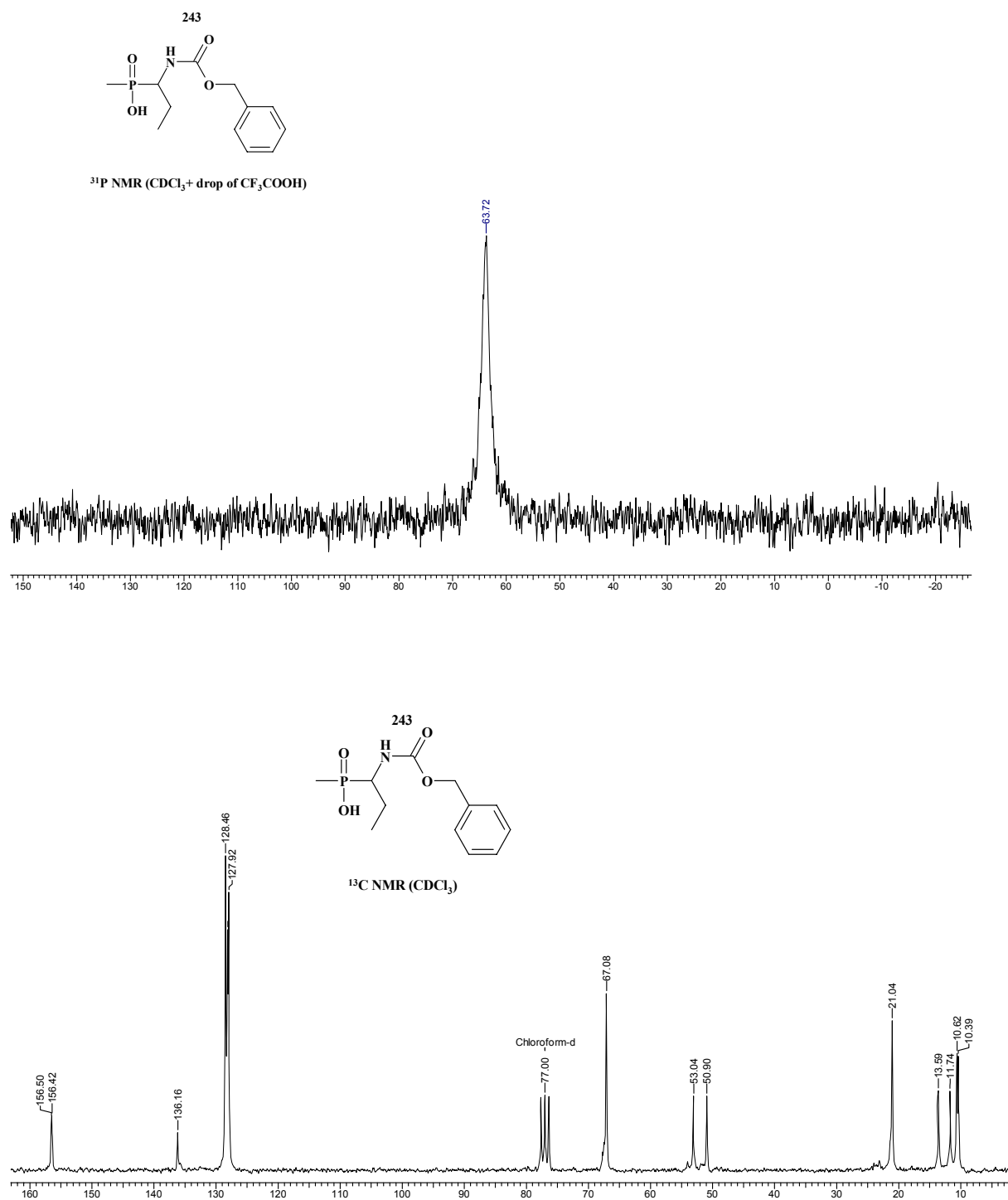


Рис.16. Спектр ^{31}P ЯМР в CDCl_3 с добавлением капли TFA
и спектр ^{13}C ЯМР в CDCl_3 1-(бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновой кислоты **243**



Обычно спектр ^{31}P ЯМР реакционной массы по завершении реакции представлял собой синглет, соответствующий образовавшейся фосфиновой кислоте **48.5** и два сигнала различной интенсивности (рис.14), соответствующие диастереомерным формам эфира **48.7** (схема 48). Появление диастереомеров обусловлено наличием как минимум двух асимметрических центров в молекуле эфира **48.7** – на атоме фосфора и на α -углеродном атоме фосфината. Сигналы каждого диастереомера усложнены спин-спиновым взаимодействием ядер ^{31}P и ^{19}F в эфирном (ангидридном) фрагменте молекулы **48.7** (в спектре ^{31}P реакционной смеси после исчезновения исходной фосфонистой компоненты просматриваются квадруплеты сигналов фосфора для обоих диастереомеров). Мы предполагаем, что малостабильный $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{P}^{\text{IV}}$ эфир (смешанный ангидрид) **48.7** находится в состоянии равновесия с фосфиновой кислотой **48.5**, положение которого, вероятно, зависит от соотношения трифторуксусной кислоты и трифторуксусного ангидрида в системе (схема 48). Водная обработка реакционной массы позволяет сдвинуть равновесие в сторону стабильных N-алкилоксикарбонил защищенных фосфиновых кислот **48.5**, которые были выделены в виде белых твердых веществ **232, 234, 238, 242-246, 252, 264-269**.

Полученные N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновые кислоты в свою очередь являются слабодиссоциирующими соединениями в апротонных растворителях: обычно ^{31}P ЯМР спектр в D-хлороформе кислот **232, 234, 238, 242-246, 265-267**, содержащих один хиральный центр - α -углеродный атом, представляет собой два сигнала диастереомеров, появление которых обусловлено дополнительной асимметрией на атоме фосфора (см.рис.15). Причиной этого эффекта может быть замедленный протонный обмен (относительно шкалы времени ЯМР) в $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ фрагменте этих кислот, который наблюдается в растворах D-хлороформа или сухого D_6 -диметилсульфоксида. Спектр ЯМР ^{31}P в D_4 -метаноле аминоксифосфиновых кислот, содержащей один хиральный α -углеродный атом, обычно представляет собой синглет. Кроме того, синглет также наблюдается в спектре ЯМР ^{31}P кислот **48.5** в растворах D-хлороформа, содержащих трифторуксусную кислоту, добавление которой может ускорить протонный обмен в $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ фрагменте кислоты **48.5** относительно времени шкалы ЯМР (см. рис.16: спектр ^{31}P ЯМР в CDCl_3 соединения **243** с добавлением капли трифторуксусной кислоты). Появление дополнительных углеродных центров асимметрии в молекулах N-алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфиновых кислот, например, в кислотах **252, 264, 268, 269** приводит к ожидаемому усложнению ^1H и ^{31}P ЯМР спектров этих соединений (см. данные ЯМР этих соединений в экспериментальной части).

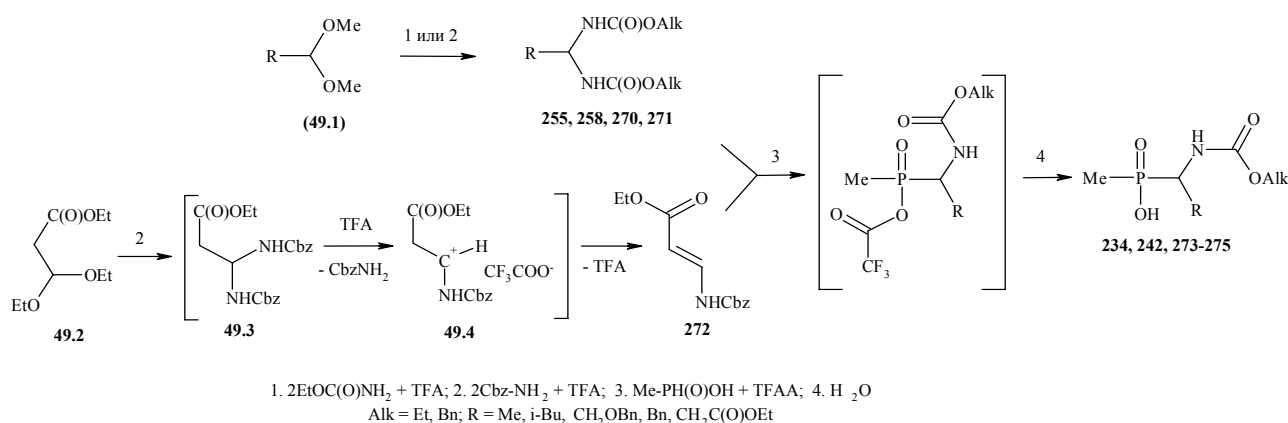
2.3.4 Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов.

Как было показано выше, попытки ввести в трехкомпонентную процедуру амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений некоторые малостабильные альдегиды не привели к положительному результату, использование ацеталей альдегидов также оказалось безуспешным или малоэффективным.

В этой связи N,N' -алкилиденбискарбаматы могут быть полезны в качестве стабильных синтетических эквивалентов малостабильных альдегидов при взаимодействии с гидрофосфорильными соединениями в соответствии с предложенной нами процедурой взаимодействия между собой по типу реакции Арбузова иминиевого катиона и P^{III} -OC(O)CF₃ производного трехвалентного фосфора генерированных *in situ* добавлением трифторуксусного ангидрида (TFAA) к смеси бискарбамата и P-H компоненты (1:1:1) в органическом растворителе. Этот подход открывает возможность синтеза ряда труднодоступных фосфорильных аналогов аминокислот и пептидов.

В настоящей главе предложены ацетали альдегидов в качестве исходных соединений для синтеза алкилиденбискарбаматов **258**, **255**, **270**, **271** и β -(N-бензилоксикарбонил)аминоакрилата **272** (схема 49). Взаимодействие последних с гидрофосфорильной компонентой в органической среде с генерированием высокореакционных интермедиатов *in situ* добавлением эквивалента трифторуксусного ангидрида (TFAA) к смеси реагентов приводит к образованию по схеме реакции Арбузова смешанных P^{IV} -OC(O)CF₃ ангидридов, водная обработка которых дает целевые соединения **242**, **234**, **273-275**.

Схема 49



В качестве исходных соединений были исследованы ацетали уксусного, изовалерианового, а также бензилоксиуксусного, фенилуksусного (**49.1**) и этилоксикарбонилуксусного (**49.2**) альдегидов. Интерес к использованию трех последних обусловлен поиском удобной процедуры построения изостеров серинового, фенилаланинового

и аспарагинового фрагментов в будущей молекуле фосфинового псевдо-пептида или фосфорильного аналога соответствующей аминокислоты. В качестве гидрофосфорильной компоненты была изучена метилфосфонистая кислота. В работе предложен подход к использованию альдегидов, генерированных *in situ* из ацеталей в условиях кислого катализа, который необходим также и для последующего взаимодействия альдегида с алкилкарбаматом с получением соответствующих N,N'-алкилиденбискарбаматов (**258**, **255**, **270**, **271**), при этом наличие трифторуксусной кислоты (TFA) удовлетворительно обеспечивает ход реакции. Надо отметить, что поиск иного катализатора, а также оптимального содержания TFA в реакционной смеси не проводился.

Таблица 5. N-Алкилоксикарбонил- α -аминоалкил-метилфосфиновые кислоты

N	R	Alk	Выход, %
234	i-Bu	Et	55
242	Me	Bn	53
273	CH ₂ OBn	Bn	53
274	Bn	Et	51
275	CH ₂ C(O)OEt	Bn	68

Ацетали уксусного, изовалерианового, фенилуксусного и бензилоксиуксусного альдегида, как и ожидалось, взаимодействуют в среде уксусного ангидрида с двумя эквивалентами алкилкарбамата в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) с образованием соответствующего N,N'-алкилиденбискарбамата (**258**, **255**, **270**, **271**). Однако, попытка синтеза аналогичного бискарбамата с участием диэтилацетала этилоксикарбонилуксусного альдегида и двух эквивалентов бензилкарбамата в присутствии двух с половиной эквивалентов TFA в среде уксусного ангидрида неожиданно привела к образованию этилового эфира β -(N-бензилоксикарбонил)аминоакриловой кислоты **273** (схема 47). Мы предполагаем, что первоначально образующийся бискарбамат **49.3** в условиях кислого катализа (TFA) преобразуется в N-Cbz- β -аминоакрилат **272** с выделением молекулы бензилкарбамата с промежуточным образованием N-(бензилоксикарбонил)-иминиевого катиона (соли) **49.4**. Вероятно, превращению последнего в акрилат **272** способствует наличие электроноакцепторной сложноэфирной группы (схема 47). Последний результат может служить подтверждением предположенного нами ранее кислотно катализируемого образования N-алкилоксикарбонилиминиевых ионов из N,N'-алкилиденбискарбаматов в многостадийной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.

Бискарбаматы **258**, **255**, **270**, **271** вступают в реакцию с метилфосфонистой кислотой и трифторуксусным ангидридом в растворе толуола или хлористого метилена в соответствии с ранее предложенной процедурой генерирования реактивных интермедиатов,

взаимодействующих *in situ* по схеме реакции Арбузова с образованием N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (**242**, **234**, **273**, **274**). Взаимодействие β -N-Cbz-аминоакрилата **272** с метилфосфонистой кислотой и трифторуксусным ангидридом проходит в растворе толуола на холоду с последующей водной обработкой и выделением соответствующей N-Cbz-защищенной α -аминофосфиновой кислоты **275** с хорошим выходом, что подтверждает генерирование *in situ* соответствующих бис(трифторацетил)метилфосфонита и N-(бензилоксикарбонил)-иминиевого иона в условиях реакции.

Таким образом, предложен общий синтез N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот, включая соединения, содержащие структурный изостерный фрагмент серина, фенилаланина и аспарагиновой кислоты, открывающий принципиальную возможность синтеза ряда труднодоступных фосфорильных аналогов аминокислот и фосфиновых кислых псевдопептидов из ацеталей малостабильных альдегидов.

2.3.5 Методология синтеза псевдо- γ -аминобутаноилпептидов

(фосфиновых кислых аналогов пептидов γ -аминомасляной кислоты).

Методология синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения с использованием непердельных соединений для образования первой фосфор-углеродной связи с последующим образованием второй фосфор-углеродной связи путем взаимодействия образовавшихся силиловых эфиров фосфонистых кислот *in situ* с молекулой галогеналкана по типу реакции Арбузова была нами использована для создания процедуры синтеза псевдо- γ -аминобутаноилпептидов **A** (Рис. 13) в соответствии со схемой 50. Ключевыми интермедиатами синтеза являются силиловые эфиры фосфонистых кислот **50.1**, содержащих структурный изостер соответствующей аминокарбоновой кислоты, которые *in situ* вступают во взаимодействие по типу реакции Арбузова с молекулой N-(ω -бромалкил)фталимида для образования второй фосфор-углеродной связи в молекуле псевдо-пептида.

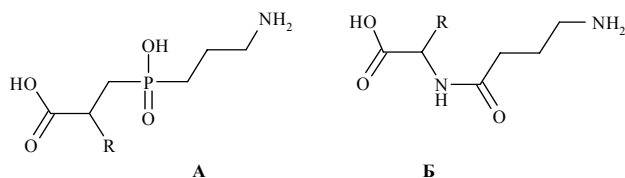


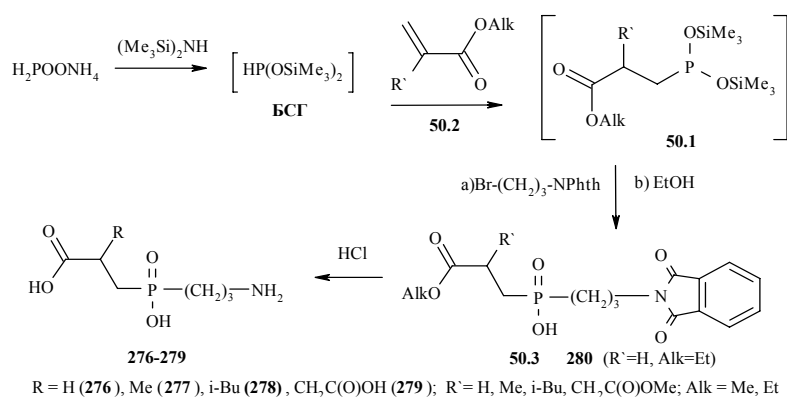
Рис. 17

Развитие этой методологии дает возможность нового подхода к поиску эффективных лигандов ГАМК рецепторов - синтезу фосфиновых кислых псевдо- γ -аминобутаноилпептидов **A** – псевдо-пептидов γ -аминомасляной кислоты – аналогов пептидов ГАМК **Б**, структурных

пептидных изостеров, в которых одна пептидная связь замещена негидролизуемым метилефосфорильным фрагментом (Рис.17).

Использование соответствующим образом α -замещенных акрилатов в предлагаемой процедуре позволяет синтезировать соответствующие псевдо- γ -аминобутаноилпептиды. Например, использование этилового эфира акриловой кислоты в качестве непредельной компоненты позволяет получить псевдо- γ -аминобутаноилглицин $\{\gamma\text{-Abu-}\psi(\text{PO}_2\text{CH}_2)\text{Gly}\}$ (**276**), применение этилового эфира метакриловой кислоты приводит к псевдо- γ -аминобутаноилаланину $\{\gamma\text{-Abu-}\psi(\text{PO}_2\text{CH}_2)\text{Ala}\}$ (**277**), использование этилового эфира α -изобутилакриловой кислоты позволяет получить псевдо- γ -аминобутаноилвалин $\{\gamma\text{-Abu-}\psi(\text{PO}_2\text{CH}_2)\text{Val}\}$ (**278**), а применение диметилового эфира итаконовой кислоты - псевдо- γ -аминобутаноиласпартат $\{\gamma\text{-Abu-}\psi(\text{PO}_2\text{CH}_2)\text{Asp}\}$ (**279**) (схема 48).

Схема 50



Силилфосфониты 50.1, образующиеся в результате присоединения БСГ *in situ* в мягких условиях к соответствующему α -замещенному акрилату 50.2 взаимодействуют *in situ* с N-(3-бромпропил)фталимидом по типу реакции Арбузова с образованием 2-замещенных 2-(алкоксикарбонил)этил-3-(фталилимино)пропилфосфиновых кислот (50.3) (схема 50), которые могут быть выделены, например, 2-(этоксикарбонил)этил-3-(фталилимино)пропилфосфиновая кислота **280**. Кислотный гидролиз соединений 48.3 и хроматография на катионите приводит к соответствующим 2-замещенным-2-(гидроксикарбонил)этил-3-аминопропилфосфиновым кислотам (**276-279**). Полученные псевдо-пептиды были выделены в виде гидрохлоридов кристаллизацией из смеси ацетон – 0.5÷1.0N HCl или в свободном виде после обработки гидрохлорида избытком окиси пропилена в водном спирте.

Синтез бисфосфорильного аналога ГАМК 2-(дигидроксифосфинил)этил-3-аминопропилфосфиновой кислоты **43** с использованием винилфосфоната в качестве непредельной компоненты синтеза был описан в первой части работы (схема 10).

2.3.6 Методология синтеза псевдо-γ-глутамилпептидов.

2.3.6.1 Метод синтеза винилфосфиновых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты.

Глутаминовая кислота является одним из возбуждающих медиаторов центральной нервной системы млекопитающих и человека и играет важную роль в развитии различных нормальных и патологических процессов. Развитие удобных общих методов синтеза псевдо-γ-глутамилпептидов (А) - фосфиновых аналогов пептидов (В) является перспективным путем к физиологически активным соединениям – ингибиторам соответствующих ферментов процессов биосинтеза различных глутамилпептидных производных [70-73].

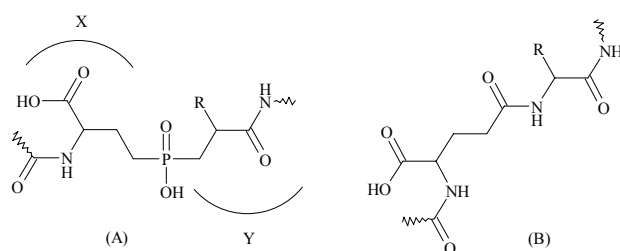
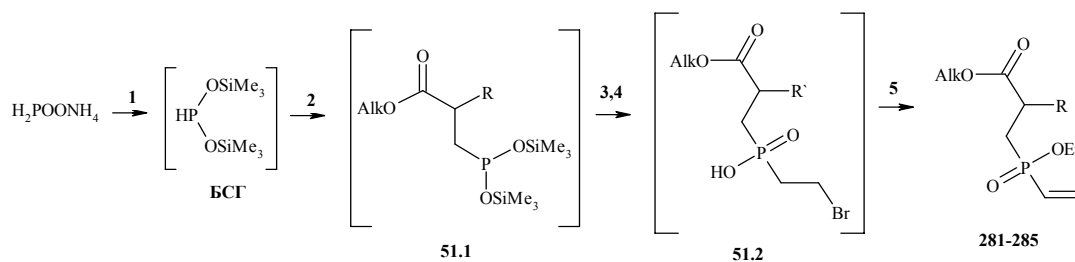


Рис. 18

Развитие *метода синтеза фосфиновых кислот* на основе гипофосфитов с использованием соответствующим образом α-замещенных акрилатов для образования первой фосфор-углеродной связи и избытка дибромэтана для образования второй фосфор-углеродной связи дает возможность получения с хорошими выходами эфиров винилфосфиновых кислот (схема 51).

Схема 51



1. $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$; 2. $\text{EtO}(\text{O})\text{C}-\text{C}(\text{R})=\text{CH}_2$; 3. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ($-\text{Me}_3\text{SiBr}$); 4. EtOH ; 5. $\text{CH}(\text{OEt})_3$;
 R' : H (**281**), Me (**282**), i-Bu (**283**), $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ (**284**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ (**285**)

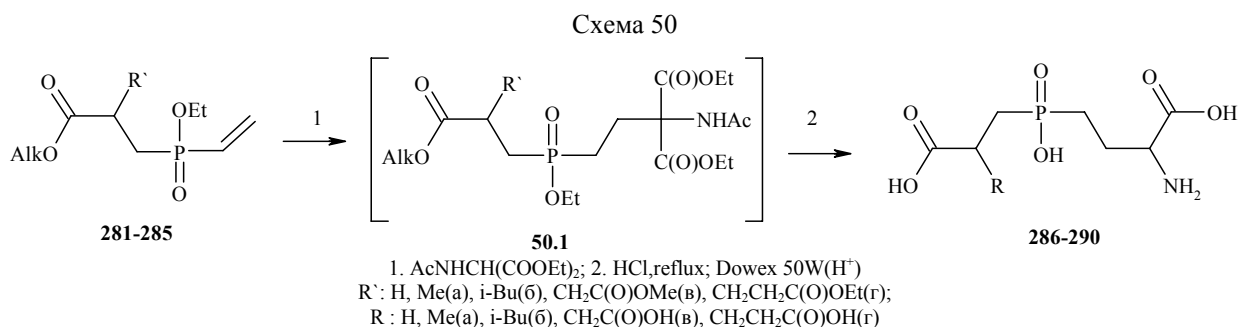
Построение молекулы псевдо-γ-глутамилпептидов в соответствии с этой процедурой представляет собой двухэтапный процесс. На *первом этапе* осуществляется *one-pot* формирование обеих фосфор-углеродных связей с образованием полупродуктов синтеза - винилфосфинатов **281-285**, содержащих β-замещенный β-(алкоксикарбонил)этильный радикал, представляющий собой структурный изостерный фрагмент соответствующей аминокислоты в молекуле будущего псевдо-пептида (схема 49). Силил фосфониты **49.1**, образующиеся в

результате присоединения БСГ *in situ* к α -замещенным акрилатам после взаимодействия по Арбузову с избытком дибромэтана и последующего алкоголиза дают 2-бромэтилфосфиновые кислоты 46.2 (схема 46).

Обработка “сырых” 2-бромэтилфосфиновых кислот 49.2 после удаления непрореагировавшего дибромэтана избытком триэтилортоформиата дает ряд эфиров винилфосфиновых кислот 281-285, содержащих *структурный изостер соответствующей аминокислоты*, удобных исходных соединений для присоединения аминокислотной функции с образованием ряда псевдо- γ -глутамилпептидов.

2.3.6.2 Синтез псевдо- γ -глутамилпептидов

На втором этапе синтеза проводим присоединение по Михаэлю ацетамидомалонового эфира к полученным винилфосфинатам 281-285 в тетрагидрофуране в присутствии поташа с образованием соответствующих 2-алкоксикарбонил-2- R' -замещенных этил-3-(N-ацетил)амино-3,3-бис(этоксикарбонил) пропилфосфинатов (50.1) (схема 50). Последние без выделения были превращены в целевые псевдо- γ -глутамилпептиды 286-290 путем кислотного гидролиза с последующей ионообменной хроматографией на катионите.



2-Гидроксикарбонил-2-замещенные-этил-3-амино-3-гидроксикарбонил-пропил фосфиновые кислоты (псевдо- γ -глутамилпептиды) 286-290 были выделены с 50-71% выходом и охарактеризованы.

Таким образом, предложен *общий метод синтеза псевдо- γ -глутамилпептидов* из аммоний гипофосфита (46.1), представляющий собой двухэтапный процесс с образованием ключевых полупродуктов – β -замещенных β -(алкоксикарбонил)этилвинилфосфинатов (281-285) на первом этапе с последующим присоединением аминокислотной функции на втором этапе процесса и получением целевых псевдо- γ -глутамилпептидов 286-290.

2.4 Методы синтеза энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот и фосфиновых псевдо-пептидов.

2.4.1 Асимметрический синтез энантиомеров ФА кислот.

Фосфорсодержащие аминокарбоновые кислоты (ФА) обладают широким спектром физиологической активности [2] (противоэпилептической [3,4], гербицидной [4], противоопухолевой [4]). Гербицидные свойства проявляют в основном энантиомеры L-ряда, противосудорожная активность характерна для D-изомеров [5-7]. В этой связи разработка эффективного метода синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот в оптически чистой форме является актуальной задачей.

В литературе описан ряд методов асимметрического синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот [8-13]. Опубликованы способы получения энантиомеров фосфинотрицина [8], 2-амино-3-фосфонопропионовой кислоты [9, 10], 2-амино-5-фосфоновалериановой кислот [11] с использованием методов асимметрического гидрирования [8] в присутствии хиральных катализаторов, разделение диастереомерных ментилкарбоксилатов [12], а также расщепление рацемических смесей через их L-лизиновые соли [6].

Для синтеза энантиомеров ФА кислот - ω -фосфоно- α -аминокрбоновых кислот нами был использован разработанный ранее Белоконом Ю.Н. с сотр. [13-15] метод стереоселективного введения алкильного радикала в метиленовую группу глицина.

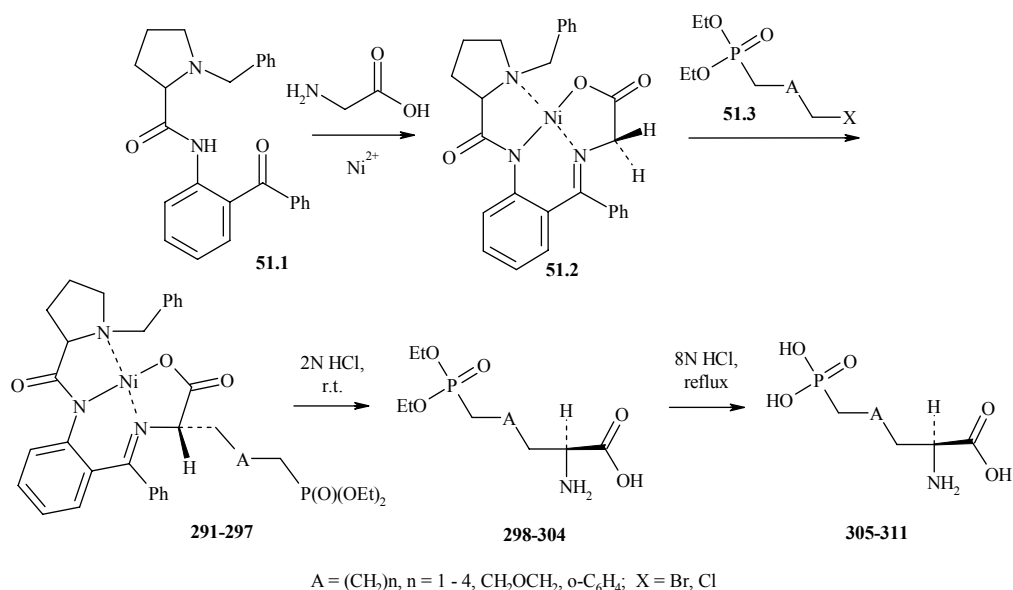
Глицин взаимодействием с (N-бензил-S- или -R-пролил)аминобензофеноном (51.1) был превращен в соответствующее основание Шиффа (схема 51), которое в присутствии никелевых солей образует стабильный никелевый комплекс (51.2), содержащий S- или R-пролиновый фрагмент и метиленовую группу глицина, активность которой в реакции алкилирования обусловлена металлокомплексным катализом.

Алкилирование активированного глицинового метиленового фрагмента S-пролинового никелевого комплекса (51.2) диэтил- ω -бромалкилфосфонатами (51.3) в присутствии щелочи приводит к образованию смеси диастереомерных комплексов **291-295** (S,S)- и (S,R)-конфигурации (табл. 21). Соответственно при алкилировании хирального комплекса (48.1) (R)-конфигурации образуется смесь (R,R)- и (R,S)-диастереомеров. В обоих случаях соотношение диастереомеров (S,S)/(S,R) и (R,R)/(R,S) составляло $\sim 95/5$.

Разложением алкилированных комплексов **291-295** в соответствии с ранее описанной процедурой в 2N HCl получены этиловые эфиры фосфорсодержащих аминокислот **298-304**

(табл.22) с энантиомерной чистотой 95-97%, что определено методом лигандообменной хроматографии [16].

Схема 51



Хиральные индуцирующие реагенты (S)- и (R)- (N-бензил-пролил)-о-аминобензофеноны (48.1) выделены при разложении комплексов **291-297** с выходом 93-97%. Свободные ω-фосфоно-α-аминокарбоновые кислоты **305-311** получены гидролизом этиловых эфиров **298-304** в 6N HCl с последующим выделением энантиомерно чистых аминокислот из водного спирта. Фосфоновые аминокарбоновые кислоты **306, 307, 299-311** получены в виде (S)-энантиомеров, 2-амино-5-фосфоновалериановая кислота (AP5) выделена в виде (R)-энантиомера **303**, а в случае 2-амино-7-фосфогептановой кислоты (AP7) получены оба оптических антипода (S)-энантиомер **307** и (R)-энантиомер **308** (табл.22, 23).

2.4.2 Ферментативный метод синтеза энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот и фосфиновых кислых псевдо-пептидов.

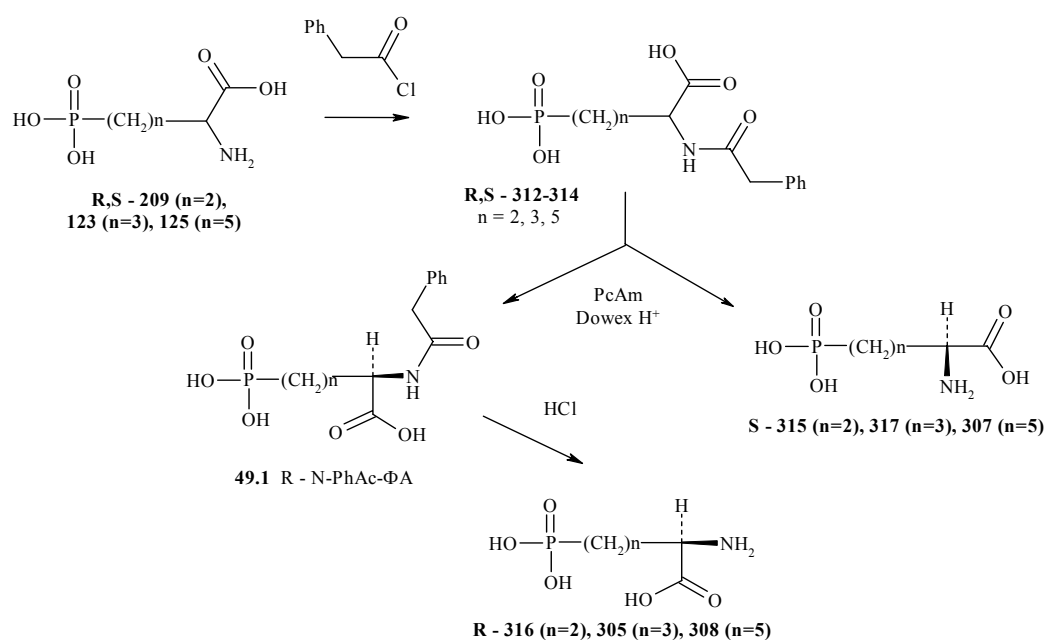
2.4.2.1 Синтез энантиомеров ФА кислот.

В ряду описанных в литературе методов ферментативного энантиомерного синтеза можно выделить методы с использованием “химотрипсина” [19], а также “сабтилизина А”, успешное применение которых для энантиоселективного гидролиза сложноэфирной связи эфиров α-аминокарбоновых кислот было продемонстрировано на примере различных α-аминокислот, в том числе фосфоновых α-аминокислот [20]. Тем не менее, более предпочтительным выглядит применение пенициллинамидазы – фермента, для которого характерна очень высокая стереоселективность ($10^3 \div 10^4$) гидролиза амидной связи N-ацилированных производных аминокислот и пептидов, т.к. использование пенициллинамидазы является перспективным для

ферментативного гидролиза N-ацилированных производных как α -аминокарбоксильных, так и α -аминофосфорильных соединений.

Стереоселективность многих биологических мишеней часто непредсказуема, поэтому обычно необходимо наличие обеих оптических форм для изучения физиологической активности новых аминокислотных и пептидных производных. В этой связи использование ферментов для разделения рацемических смесей аминокислот по сравнению с асимметрическим синтезом может быть более предпочтительным методом, позволяющим в одном эксперименте выделить оба оптических антипода.

Схема 52



Кроме того, ферментативный метод синтеза энантиомеров предполагает высокую эффективность для широкого ряда аминокислот разнообразного строения, что позволяет использовать этот метод как для синтеза энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот, так и для синтеза α -аминофосфиновых кислот, в т.ч. для синтеза энантиомеров псевдопептидов.

Мы предложили метод синтеза энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот, включающий стадию ферментативного стереоселективного гидролиза N-ацилированных производных аминокислот. На ключевой стадии в качестве биокатализатора ферментативного гидролиза используется пенициллинамидаза (PcAm) в иммобилизованной форме, обладающая высокой ($\sim 10^4$) S/R-стереоселективностью гидролиза амидной связи в молекуле N-фенилацетилованных производных аминокислот.

В качестве объектов исследования были взяты 2-амино-4-фосфономасляная (AP4) (**209**) (n=2), 2-амино-5-фосфоновалериановая (AP5) (**123**) (n=3) и 2-амино-7-фосфогептановая (AP7) (**125**) (n=5) кислоты, обладающие нейропротекторными свойствами [2-14] (схема 49). R,S-N-

Фенилацетилированные производные аминокислот (**312-314**) были получены в условиях реакции Шоттена-Баумана взаимодействием фенилацетилхлорида с (**R,S**)-аминокислотами (**209, 123, 125**).

Стадия энзиматического гидролиза рацемических N-фенилацетил производных аминокислот (**312-314**) контролировалась методом ВЭЖХ до превращения половины исходного количества амидного производного в свободную аминокислоту. Образующиеся S-энантиомеры аминокислот **S-315 (n=2)**, **S-317 (n=3)**, **S-307 (n=5)** с помощью ионообменной хроматографии на катионите отделяли от негидролизованной R-формы N-фенилацетилированной аминокислоты **49.1**. Кислотный гидролиз последней без заметной рацемизации приводит к противоположному R-антиподу – **R-316 (n=2)**, **R-305 (n=3)**, **R-308 (n=5)** (схема 49). Обе оптические формы аминокислот характеризовались более высокой ($\geq 99\%$) энантиомерной чистотой в сравнении с асимметрическим синтезом.

2.4.2.2 Изучение возможности использования пенициллинамидазы в процедуре ферментативного синтеза энантиомеров аминокислот различного строения.

С целью дальнейшего развития метода, а также исследования границ применимости ферментативного синтеза энантиомеров аминокислот, мы изучили иммобилизованную пенициллинамидазу в качестве биокатализатора стереоселективного гидролиза N-фенилацетилированных производных α -алкилированных α -аминокарбоновых кислот. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что ряд α -алкилированных α -аминокислот обладает свойствами лигандов метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR). α -Метил- γ -фосфоновый аналог глутаминовой кислоты – 2-метил-2-амино-4-фосфономасляная кислота **MAP4 (210)** является агонистом одного из подтипов mGluR.

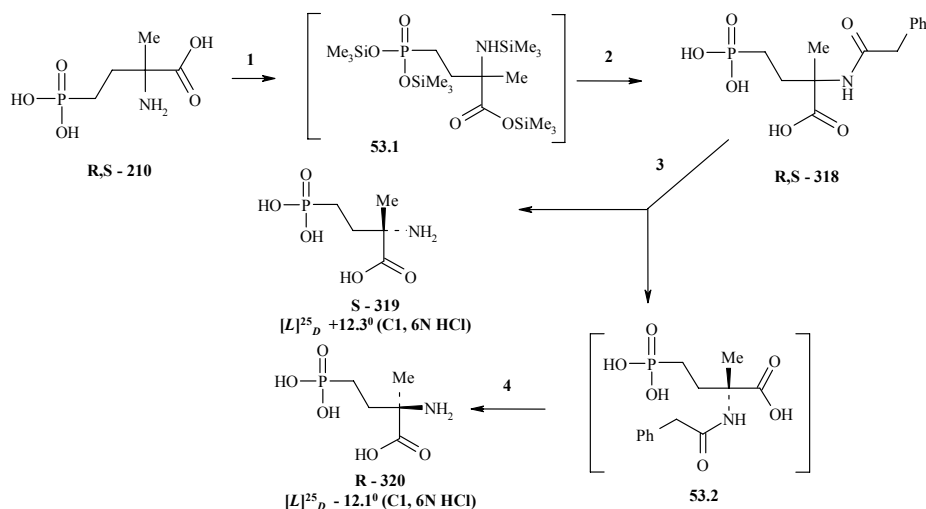
2.4.2.2.1 Синтез энантиомеров MAP4.

Нами впервые предложен ферментативный синтез R- и S-энантиомеров **MAP4** (схема 53) в соответствии с разработанным ранее методом ферментативного синтеза энантиомеров ФА-кислот. Попытка ацилирования аминокислоты **210** с использованием классической процедуры Шоттена-Баумана [10], была неудачной. В отличие от α -незамещенных α -аминокислот, необходимо было предварительное силилирование аминокислоты **210** [11,12] с последующим взаимодействием силилированного производного **53.1 in situ** с фенилацетилхлоридом для образования целевой (N-фенилацетил)аминокислоты **R,S-318** после алкоголиза и удаления силильных групп (схема 53).

Ферментативный гидролиз N-фенилацетил-2-метил-2-амино-4-фосфономасляной кислоты **R,S-318** протекал заметно дольше, чем гидролиз незамещенного аналога **R,S-312** (схема 52) в тех же условиях (pH раствора 7.5, температура раствора 25-35°C).

Настоящий эксперимент - *первый пример использования пенициллинамидазы (PcAm) для разделения α -замещенных α -аминокислот на энантиомеры.*

Схема 53



1. $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$; 2. a). $\text{PhCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, б). $\text{EtOH} (\text{H}_2\text{O})$; 3. PcAm, pH 7.5; Dowex (H^+); 4. HCl, reflux

Объяснить причину замедления ферментативного гидролиза амидной связи было бы правильным при более широком исследовании ряда α -алкилированных соединений данного ряда. Однако, несмотря на более значительное время ферментативного гидролиза амидной связи, несомненным положительным результатом является сохранение высокой энантиоселективности пенициллинамидазы.

Гидролизованная **S-319** и N-фенилацетилованная **R-53.2** формы были разделены с использованием ионообменной хроматографии. Кислотный гидролиз **R-53.2** дал целевой энантиомер **R-320** без заметной рацемизации. Сравнение абсолютной величины оптического вращения **R**- и **S**-форм, а также сравнение оптических, физико-химических и аналитических данных обеих форм с литературными подтверждает высокую оптическую чистоту полученных энантиомеров.

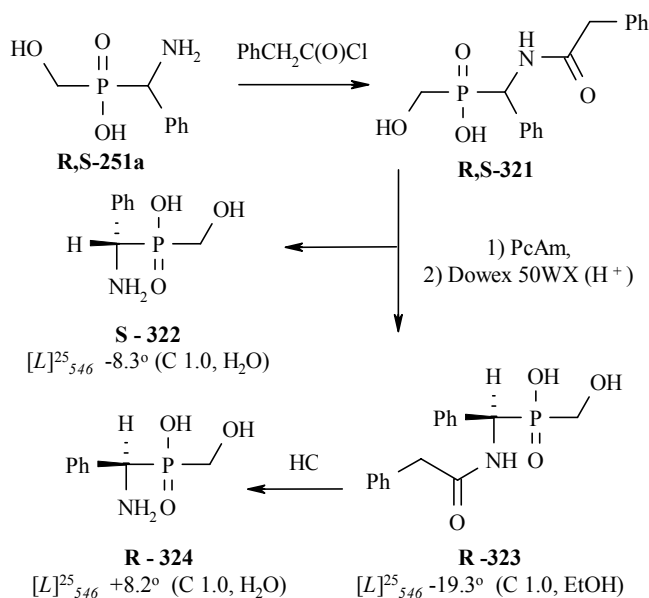
2.4.2.2.2 Ферментативный синтез энантиомеров фосфинового аналога фенилглицина.

Следующим объектом исследования возможности ферментативного метода синтеза энантиомеров был взят **фосфиновый кислый аналог фенилглицина** - α -амино-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота **251a**, полученная амидоалкилированием гидроксиметилфосфонистой кислоты (см. предыдущую главу).

Выбор этого соединения обусловлен интересом к ферментативному гидролизу амидной связи при α -аминофосфиновой кислой функции, характерной для фосфиновых кислых аналогов наиболее распространенного типа пептидов - α, α' -дипептидов. Кроме того, известная высокая подвижность бензильного водорода обуславливает возможность рацемизации производных

фенилглицина. В этой связи фосфиновый аналог фенилглицина может быть более подвержен рацемизации в условиях асимметрического синтеза. Поэтому мягкие условия ферментативного гидролиза в водном растворе при почти нейтральном pH (7.4÷7.5) позволяют свести к минимуму или полностью избежать возможность рацемизации.

Схема 54.



Нам удалось получить (*R*)- и (*S*)-энантиомеры фосфинового аналога фенилглицина с использованием пенициллинамидазы (PcAm) [14,15] в качестве биокатализатора гидролиза *N*-фенилацетилпроизводного **321**, который в свою очередь был получен ацилированием аминокислоты **251a** фенилацетилхлоридом в соответствии с классической процедурой Schotten-Baumann [16] (схема 54).

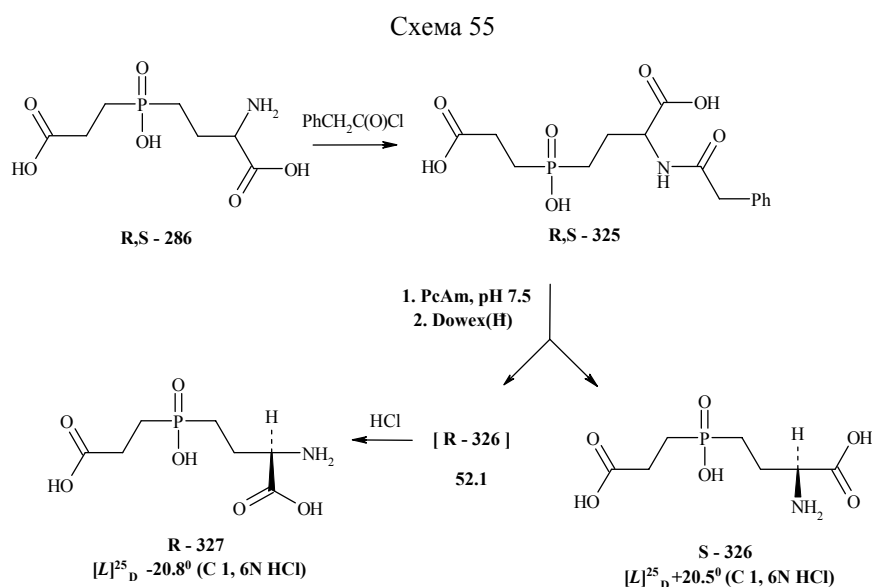
Образовавшийся в результате ферментативного гидролиза *S*-энантиомер **322** был отделен от негидролизованной *R*-(*N*-фенилацетил)аминокислоты **323** с использованием ионообменной хроматографии. Обычно не выделяемая в индивидуальном виде *R*-*N*-фенилацетилованная форма, в этом эксперименте была получена в виде белого порошка, очищена, и охарактеризована, в экспериментальной части даны спектральные, аналитические, а также оптические данные кислоты **R-323**.

Кислотный гидролиз обычно не приводит к потери хиральности различных аналогов фенилглицина [17-19], поэтому гидролиз **R-323** протекал без заметной рацемизации и дал энантиомер **R-324**. Абсолютные величины углов вращения оптических антиподов (*S*-энантиомера **322** и *R*-энантиомера **324**) достаточно близки при идентичных параметрах съемки (длина волны, концентрация, растворитель, температура), что подтверждает отсутствие рацемизации в условиях стадии ферментативного гидролиза и общей процедуры синтеза.

2.4.2.2.3 Синтез энантиомеров псевдо-γ-глутамилглицина.

Процедура ферментативного синтеза энантиомеров аминокислот была распространена на синтез энантиомеров псевдо-γ-глутамилглицина (схема 55) и защищена патентом.

Рацемический псевдо-γ-глутамилпептид **287** был N-ацилирован с использованием хлорангидрида фенилуксусной кислоты с получением 2-(гидроксикарбонил)этил- 3-(N-фенилацетил)амино- 3-гидроксикарбонил) пропилфосфиновой кислоты **R,S-326** в соответствии с классической процедурой Шоттена-Баумана (схема 55).



После проведения стадии ферментативного гидролиза, использование хроматографии на катионите позволило разделить *S*-энантиомер псевдо-γ-глутамилпептида **327** и негидролизованную *R*-форму *N*-фенилацетил-аминокислоты **326** (**52.1**), последняя без выделения была гидролизована в 6N соляной кислоте с последующим выделением *R*-энантиомера псевдо-пептида **328**. Стереоселективность иммобилизованной пенициллинамидазы в этом эксперименте также достаточно высока, поэтому с высокой оптической чистотой были выделены оптические антиподы **S-327** и **R-328** псевдо-γ-глутамилпептида **287** в соответствии со схемой 55.

Использование пенициллинамидазы на ключевой стадии ферментативного стереоселективного гидролиза для разделения рацемической смеси аминоксифиновых и аминоксифиновых кислот позволяют использовать данную процедуру для синтеза оптических форм широкого ряда фосфиновых кислых псевдо-пептидов и фосфорсодержащих аминокислот различного строения.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C сняты на ЯМР Фурье спектрометрах Bruker DPX-200, "Bruker СХР-200" с рабочей частотой 200 МГц (^1H), 81 МГц (спектры ЯМР ^{31}P с полным подавлением взаимодействия ядер фосфора с протонами). Химические сдвиги приведены по шкале δ в миллионных долях: для ядер ^1H относительно ТМС как внутреннего стандарта; для ядер ^{31}P относительно 85%-ной H_3PO_4 как внешнего стандарта. Во всех случаях слабопольные сдвиги считались положительными. Константы спин-спинового взаимодействия выражены в герцах (Гц). Значения температуры плавления определены на приборе Voetius PHMK-05 или в блоке в открытом стеклянном капилляре.

Все реакции с участием промежуточно образующихся силиловых эфиров фосфористой, гипофосфористой и фосфонистых кислот проводили в атмосфере аргона. Используемые растворители и реагенты тщательно высушивали и перегоняли в атмосфере аргона. ТСХ-анализ индивидуальных соединений и реакционных масс проводили на пластинках Silufol, на стеклянных пластинках фирмы Merck с толщиной слоя силикагеля UV-254 0.2 мм (элюент – хлороформ – ацетон, 4÷5 : 1), а также на пластинках Alufol (Kavalier) (нейтральная окись алюминия на алюминиевой фольге) с проявлением хроматограммы в парах йода или в ультрафиолете, или с помощью раствора нингидрина для анализа аминокислот. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле "Silpearl" и L100/160 (Chemapol) или на Silica gel 60 (Alfa Aesar). Для дополнительной очистки некоторых соединений использовали целит (Filter aid, Lancaster).

Для очистки аминокислотных и аминокислотных кислот методом ионообменной хроматографии использовали катиониты Dowex 50WX8-200 (H^+) (Lancaster), КУИХТ (H^+) (Российский институт химической технологии), Диасорб-Сульфо (H^+) (Биохиммак). Гипофосфит аммония был получен взаимодействием гипофосфористой кислоты с водным аммиаком с последующим упариванием и кристаллизацией.

Бензиламин, дифенилметиламин, гексаметилдисилян, гипофосфористая кислота были предоставлены фирмой "Акрис" (Acros Organics). Стирол, бензальдегид, уксусный, изомасляный и изовалериановый и другие алифатические альдегиды, бензил-, этил- и метилкарбаматы, трет-бутилкарбамат, уксусный ангидрид, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и ее ангидрид, трифторацетамид, фталид, ацетил хлористый, диметилфосфит, диэтилхлорфосфит и другие реактивы были предоставлены компанией "Рекор" (Alfa Aesar).

Оптическое вращение определяли на поляриметрах Perkin – Elmer-241 и Polamat A, оптическую чистоту аминокислот определяли методом лигандообменной хроматографии. Анализ проводили на хроматографе Bruker с УФ-детектором при 254 нм. В качестве сорбентов

использовали силикагель, силилированный хлорпропилтриметоксисиланом и метиловым эфиром L-гидроксипролина, обращено-фазовый сорбент C18, динамически покрытый децилгидроксипролином.

Аналитическую ВЭЖХ в процессе ферментативного гидролиза проводили на хроматографе Gilson с UV-Vis детектором 118 при 254 нм, колонка Диасорб 130 C16/T, 4 мм × 250 мм, диаметр частиц сорбента 5 мкм. Разделение проводили в условиях ион-парной хроматографии со специфическим противоионом. В качестве элюента использовали градиент ацетонитрила в дитиллированной воде. Для количественного определения состава анализируемой смеси проводили калибровку колонки по концентрации фенилуксусной кислоты. Дополнительно ход ферментативного гидролиза контролировали с помощью метода ЯМР спектроскопии проб реакционной массы, обработанной соответствующим образом для удаления фенилуксусной кислоты.

Для проведения ферментативных реакций использовали предварительно подготовленную иммобилизованную пенициллинамидазу с активностью 10^3 международных единиц на 1 г сухого биокатализатора.

3.1 МЕТОД СИНТЕЗА ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ

3.1.1 Двойная реакция Арбузова.

Симметричные диалкилфосфиновые кислоты.

Синтез бис(триметилсилил)гипофосфита - ключевого интермедиата синтеза фосфиновых кислот.

Метод А. Смесь 4.1 г (0.05 моль) H_2POONH_4 , 17.0 мл (0.08 моль) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ перемешивали 2 часа при 110-120°C до прекращения выделения NH_3 . После охлаждения реакционную массу отфильтровывали, перегоняли. Получили 9.1 г (87%) (**1.1**), т.кип. 47-50°C (10 мм рт.ст.), т.кип.лит. 44°C (8 мм рт.ст.) [100]. Спектр ЯМР ^{31}P (без растворителя, δ , м.д.): 142. Спектр ^1H ЯМР (без растворителя, δ , м.д.): 0.00 с (18H, Me_3Si), 7.20 д (1H, PH, J_{PH} 174 Гц).

Метод Б. Смесь 5.2 г (0.05 моль) H_2POOK , 17.0 мл (0.08 моль) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ и 2.7 г (0.05 моль) NH_4Cl перемешивали 2 часа при 120°C. После охлаждения реакционную массу отфильтровывали, перегоняли. Получили 6.8 г (65%) (**1**). Физико-химические характеристики совпадают с указанными выше.

Общая процедура синтеза диалкилфосфиновых кислот заключается во взаимодействии одного эквивалента (обычно 0.02-0.06 моль) гипофосфита аммония (или смеси 0.02-0.06 моль

гипофосфита калия и 0.02-0.06 моль хлорида аммония) и двух эквивалентов (0.04-0.12 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) с двумя эквивалентами (0.04-0.12 моль) галогеналкана.

При использовании **хлор- и бромалканов** смесь реагентов перемешивали при кипении в течение 6-21 час в зависимости от реакционной способности галогеналкана, причем хлоралканы требовали большего времени взаимодействия в сравнении с соответствующими бромалканами, которые показали сравнительно более высокие выходы целевых фосфиновых кислот

Далее реакционная масса обрабатывалась двумя способами.

Способ А. Охлажденную реакционную массу вакуумировали первоначально в вакууме (10-15 мм рт. ст.) с удалением низкокипящей фракции, содержащей непрореагировавшие исходные реагенты и полупродукты, а также избыток ГМДС. Остаток перегнали в более высоком вакууме (0.3-0.7 мм. рт. ст.) и выделили силиловые эфиры диалкилфосфиновых кислот $R_2P(O)OSiMe_3$ в виде бесцветных или слегка желтоватых маслянистых веществ, показатели преломления которых и другие физико-химические характеристики не определялись по причине гидролиза силиловых эфиров, легко протекающего на открытом воздухе. Выделенные силилфосфинаты обработали 10-15 мл спирта и получили целевые диалкилфосфиновые кислоты $R_2P(O)OH$, которые обычно кристаллизуются из образовавшегося раствора, дополнительная перекристаллизация из спирта, воды или водного спирта дает аналитически чистые целевые соединения.

Способ Б. Охлажденную реакционную массу упарили в вакууме и остаток растворили в хлороформе, к образовавшемуся раствору медленно по каплям добавили 10-15 мл спирта и затем образовавшуюся массу кипятили в течение 0.5-1 часа. Реакционную смесь упарили и остаток распределили между 15-20 мл хлороформа (или этилацетата) и 5-10 мл слабокислой воды ($0.1 \div 0.5N$ HCl) ($5 \div 10 : 1$). Органическую фазу отделили, водный кислый раствор экстрагировали дополнительно 15-20 мл хлороформа или этилацетата, суммарный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из спирта, воды или водного спирта, обычно маслянистый остаток достаточно быстро самопроизвольно кристаллизовался, после перекристаллизации и сушки в вакууме над P_2O_5 выделили целевые диалкилфосфиновые кислоты $R_2P(O)OH$. Диаллилфосфиновая кислота была выделена в виде масла и высушена в вакууме над P_2O_5 .

Эта процедура - проведение двойной арбузовской перегруппировки с нагреванием смеси всех реагентов и дальнейшая обработка реакционной массы и выделение целевой диалкилфосфиновой кислоты без предварительной перегонки ее силилового эфира - обычно применялась для синтеза диоктилфосфиновой кислоты и более длинных гомологов.

Использование **иодалканов** (в том числе и высококипящих) в этой процедуре дает низкие выходы, вероятно, из-за побочных процессов, протекающих с участием триметилиодсилана, выделяющегося в процессе целевой реакции. Поэтому для получения диалкилфосфиновых кислот с участием иодалканов была предложена иная процедура синтеза.

Способ В. Смесь 0.06 моль гипофосфита аммония (или 0.06 моль гипофосфита калия и 0.06 моль хлорида аммония) и 0.12 моль гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали при кипении в течение 2-3 часов. Реакционную массу охладили в токе аргона до комнатной температуры и добавили медленно по каплям раствор 0.12 моль иодалкана в 10 мл сухого хлороформа или абсолютного толуола, после чего реакционную массу перемешивали в течение 1-2 суток при комнатной температуре. Последующее выделение диалкилфосфиновых кислот осуществляли в соответствии со способом Б. Константы соединений и выходы соединений представлены в таблице 6.

Примеры синтеза диалкилфосфиновых кислот.

Дипропилфосфиновая кислота (1).

Способ А. Смесь 5.0 г (0.06 моль) гипофосфита аммония и 25.4 мл (0.12 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали 2 часа при 120°C. Реакционную массу охладили до 40°C, добавили по каплям 11.5 мл (0.12 моль) иодистого пропила. Перемешивали 4 часа при 80-90°C. Реакционную массу охладили и упарили в вакууме. Остаток перегнали, к основной фракции силилового эфира, 3.6 г (27%) {т.кип. 85-90°C (0.5 мм рт.ст.)}, добавили 10 мл спирта и оставили на ночь, образовавшийся кристаллический продукт был выделен и представлял собой аналитически чистый образец целевой кислоты. Выход 1.6 г (17%). Т. пл. 57-58°C.

Способ Б. Смесь 5.0 г (0.06 моль) гипофосфита аммония и 25.4 мл (0.12 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали 2 часа при 120°C. К охлажденной в токе аргона до комнатной температуры реакционной массе при перемешивании по каплям добавили 11.5 мл (0.12 моль) иодистого пропила в 15 мл абсолютного толуола. Смесь дополнительно перемешивали сутки при комнатной температуре в атмосфере аргона, затем медленно, по каплям добавили 10 мл спирта, далее реакционную массу обработали в соответствии со способом А. Выход кислоты **1** составил 5.1 г (54%). Т. пл. 55-56°C.

Дибутилфосфиновая кислота (2).

Способ А. Смесь 7.5 г (0.09 моль) гипофосфита аммония, 37.5 мл (0.18 моль) ГМДС и 28.5 мл (0.18 моль) бромистого бутила перемешивали 6 часов при 115-120°C. Низкокипящую фракцию удалили в вакууме. К выделенным перегонкой 9.7 г (43%) $\text{Bu}_2\text{POOSiMe}_3$, добавили 20 мл спирта, смесь кипятили 30 мин, упарили в вакууме и остаток перекристаллизовывали. Получили 5.2 г (32.5%, на гипофосфит аммония) Bu_2POOH . Т. пл. 70-71°C.

Проведение синтеза в соответствии со способом А с участием хлористого бутила (нагревание реагентов в течение 23 часов) приводит к сравнительно низкому (18%) выходу дибутилфосфиновой кислоты.

Целевая кислота также была получена взаимодействием 5.2 г (0.05 моль) H_2POOK , 25.0 мл (0.12 моль) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ и 2.7 г (0.05 моль) NH_4Cl и 10.6 мл (0.10 моль) бутилбромид в течение 11 час. Получили после алкоголиза силилового эфира 2.9 г (33.0%) Bu_2POOH кислоты. Т. пл. 70-71°C.

Способ В. Смесь 5.0 г (0.06 моль) гипофосфита аммония и 25.4 мл (0.12 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали 2 часа при 120°C. Охлажденную в токе аргона до комнатной температуры реакционную смесь разбавили 15 мл абсолютного хлороформа и к образовавшемуся раствору при перемешивании по каплям добавили 22.1 г (0.12 моль) бутилиодида. Реакционную массу дополнительно перемешивали 17 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона, затем к смеси медленно по каплям добавили 20 мл спирта и далее реакционную массу обработали в соответствии со способом Б. Выход кислоты 2 6.7 г (63%). Т. пл. 66-67°C.

Диамилфосфиновая кислота (3).

Способ А. Получена взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 5.9 мл (0.048 моль) бромистого амила. Выделили 2.6 г (39%) $\text{Am}_2\text{POOSiMe}_3$; и после алкоголиза 1.8 г (36%) $\text{Am}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ 3. Т. пл. 69-70°C.

Способ В. Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония и 10.0 мл (0.048 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали 2 часа при 120°C. Реакционную массу охладили в токе аргона до комнатной температуры и разбавили 10 мл абсолютного хлороформа. К образовавшемуся раствору при перемешивании по каплям добавили 9.5 г (0.48 моль) иодистого амила в слабом токе аргона и смесь дополнительно перемешивали 16 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. К смеси медленно по каплям добавили 20 мл спирта и далее реакционную массу обработали в соответствии со способом Б. Выход 2.8 г (57%) кислоты 3. Т. пл. 66-67°C.

Синтез дибутилфосфиновой кислоты с использованием хлористого бутила (нагревание реагентов в течение 21 часов) и с выделением продукта в соответствии со способом А приводит к сравнительно низкому (21%) выходу целевой кислоты 3.

Диоктилфосфиновая кислота (4). Получена аналогично (2) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 8.3 мл (0.048 моль) бромистого октила в соответствии со способом А.

Получили 3.9 г (45%) $\text{Oct}_2\text{POOSiMe}_3$; и после алкоголиза 2.9 г (41%) Oct_2POOH .

Диоктилфосфиновая кислота получена как перегонкой силилового эфира кислоты с последующим алкоголизом, так и без перегонки эфира. При перегонке наряду с целевым продуктом выделен фосфонат **OctP(O)(OSiMe₃)₂**. Выход 5%, т. кип. 122-129°C (1 мм рт.ст.), δ_r 14 м.д. Алкоголизом силлфосфоната получена октилфосфоновая кислота, т. пл. 98-99°C, т. пл. лит. 99-100°C, δ_r 33.0 м.д. (CDCl₃) [175].

Дидецилфосфиновая кислота (5) получена аналогично (2) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 10.0 мл (0.048 моль) бромистого децила. Выделена в соответствии со способом Б (без перегонки силилового эфира), после кристаллизации получили 4.0 г (48%) (C₁₀H₂₁)₂POOH **5**.

Дидодецилфосфиновая кислота (6) была получена взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 11.5 мл (0.048 моль) бромистого дидодецила. Выделена без перегонки силилового эфира, в соответствии со способом Б, после кристаллизации получили 4.2 г (43%) (C₁₂H₂₅)₂POOH **6**.

Диаллилфосфиновая кислота (7). Получена аналогично (2) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 4.2 мл (0.048 моль) бромистого аллила. Получили 3.8 г (73%) (CH₂=CHCH₂)₂POOSiMe₃; и после алкоголиза 1.5 г (43%) (CH₂=CHCH₂)₂POOH.

Условия синтеза соединений **1-7** указаны в таблице 6. Некоторые диалкилфосфиновые кислоты были получены в виде дициклогексиламмониевых солей после обработки кислот дициклогексиламином в спирте (табл. 9).

Таблица 6.

Условия синтеза

№°Соед.	R	X	Температура реакции, °C	Продолжительность реакции, ч
1	C ₃ H ₇	I	80-90	4.0
1	C ₃ H ₇ ^б	I	22	18-24
2	C ₄ H ₉	Br	105-110	6.0
2	C ₄ H ₉ ^а	I	22	17-24
2	C ₄ H ₉	Cl	100-110	23
3	C ₅ H ₁₁	Br	115-120	8.5
3	C ₅ H ₁₁ ^а	I	22	16-24
3	C ₅ H ₁₁	Cl	100-110	21
4	C ₈ H ₁₇ ^б	Br	125-130	12.0
5	C ₁₀ H ₂₁ ^а	Br	110-120	14.0
6	C ₁₂ H ₂₅ ^а	Br	120-130	18.0
7	CH ₂ =CHCH ₂	Br	105-110	7.5

Примечание. а) кислота выделена без предварительной перегонки силилового эфира, по способу Б; б) кислота выделена двумя способами (А и Б)

Силиловые эфиры кислот (**2-4, 7**) были выделены и охарактеризованы (табл.7).

Таблица 7.

Выходы и некоторые физико-химические характеристики $R_2P(O)OSiMe_3$

R	Выход, %	Т. кип., °C (0.5±0.2) мм. рт. ст.)	Спектр ЯМР ^{31}P , δ_p , м. д. ^a
C_4H_9	43	90-93	47.1
C_5H_{11}	40	112-119	47.0
C_8H_{17}	45	170-175	46.2, 48.8 ^б
$CH_2CH=CH_2$	73	83-84	38.6

Примечание. а) Без растворителя. б) Спектр раствора в $CDCl_3$

Выходы и физико-химические характеристики фосфиновых кислот (**1-7**) приведены в таблице 8.

Таблица 8.

Выходы и константы диалкилфосфиновых кислот R_2POOH (**1-7**)

№	R	Выход, % ^б	Т. пл., °C (растворитель)	Т. пл. лит., °C [139]	Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_p , м. д.
1	C_3H_7	17 ^а , 54 ^б	57-58 (спирт), 54-56 (спирт : вода, 1:1)	58.5-59	59.0
2	C_4H_9	18 ^{а,г} , 33 ^а , 63 ^б	70-71 (спирт), 66- 67 (вода : спирт, 1:1)	70-71	59.8
3	C_5H_{11}	21 ^{а,г} , 36 ^а , 57 ^б	69-70 (спирт), 66-67 (вода : спирт, 1:1)	68-69	46.9 ^г
4	C_8H_{17}	41 ^а , 53 ^б	85-86 (спирт); 82- 83 (гексан)	85	60.0
5	$C_{10}H_{21}$	48 ^б	85-86 (спирт)	88-89	59.4
6	$C_{12}H_{25}$	43 ^б	92-93 (спирт)	94-95	60.8
7	$CH_2=CHCH_2$	43 ^а	1.4868 ^е	1.4883 ^ж	49.6

Примечание. а) кислота получена алкоголизом соответствующего силилового эфира, выделенного вакуумной перегонкой (метод А); б) кислота выделена по способу Б; в) считая на гипохлорит аммония или калия; г) с использованием соответствующего хлоралкана; д) спектр раствора в D_2O ; е) n_D^{25} ; ж) n_D^{20} [176]; з) Спектр раствора в $DMCO-d_6$.

Таблица 9

Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа
дициклогексиламмониевых солей диалкилфосфиновых кислот



N	R	Выход ^а , %	Т.пл., °C (ацетон)	Спектр ЯМР ³¹ P, (CD ₃ OD), δ, м.д.	Найдено, %			Брутто формула	Вычислено, %		
					С	Н	N		С	Н	N
1a	C ₃ H ₇	76	126-128	44.10	63.6 63.8	11.2 11.4	4.9 4.6	C ₁₈ H ₃₈ NO ₂ P ×0.5 H ₂ O	63.5	11.6	4.1
2a	C ₄ H ₉	67	122-124	43.70	66.7 67.0	11.3 11.5	3.7 3.9	C ₂₀ H ₄₂ NO ₂ P	66.8	11.8	3.9
3a	C ₅ H ₁₁	56	120-121	42.90	67.9 67.6	11.9 12.1	3.6 3.9	C ₂₂ H ₄₆ NO ₂ P	68.2	12.0	3.6
4a	C ₈ H ₁₇	68	98-100	43.10	70.9 70.7	12.3 12.3	2.6 2.7	C ₂₈ H ₅₈ NO ₂ P	71.3	12.4	3.3
7a	CH ₂ =CHCH ₂	82	142-143	35.11	66.7 66.5	10.6 10.4	4.5 4.4	C ₁₈ H ₃₄ NO ₂ P	66.0	10.5	4.3

Примечание. а) Выход фосфиновой кислоты, считая на гипофосфит аммония.

3.1.1.1 Синтез циклических фосфиновых кислот.

1-Гидрокси-1-оксофосфолан 8.

Смесь 5.0 г (0.06 моль) гипофосфита аммония, 31.2 мл (0.15 моль) ГМДС и 7.2 мл (0.06 моль) 1,4-дибромбутана кипятили в 20 мл абсолютного ксилола (смесь изомеров) при перемешивании не менее 6 часов. Низкокипящую фракцию удалили в вакууме. К остатку добавили 10 мл спирта, раствор кипятили 30 мин и упарили в вакууме, остаток перегнали, т. кип. 185-186°C (1 мм рт.ст.), получили 3.1 г (43%) **(8)**, кислота кристаллизуется самопроизвольно, а также из эфира, т. пл. 50-51°C. Найдено, %: P 25.84, 25.73. $C_4H_9O_2P$. Вычислено, %: P 25.79.

1-Гидрокси-1-оксофосфоринан 9.

Смесь 4.2 г (0.05 моль) гипофосфита аммония, 25.0 мл (0.12 моль) ГМДС и 6.8 мл (0.05 моль) 1,5-дибромпентана перемешивали в 30 мл кипящего абсолютного ксилола (смесь изомеров) около 5.5 час. Реакционную массу отфильтровали и перегнали. Получили 4.8 г (47%) **силилового эфира кислоты (9)**, т. кип. 80-89°C (1 мм рт.ст.), ^{31}P ЯМР 39.5 м.д. (без растворителя). К 4.5 г силилового эфира по каплям добавили 10 мл спирта, кипятили 30 мин, спирт удалили в вакууме, остаток кристаллизовали. Получили 2.4 г фосфорина **9**. Найдено, %: P 22.94, 23.00. $C_5H_{11}O_2P$. Вычислено, %: P 23.09.

4-Гидрокси-4-оксо-1,4-оксафосфоринан 10.

Получен аналогично **9** взаимодействием 4.2 г (0.05 моль) гипофосфита аммония и 25.0 мл (0.12 моль) ГМДС и 11.6 г (0.05 моль) β,β' -дибромдиэтилового эфира в 30 мл абсолютного толуола в течение 6 часов при 105-110°C. Получили 4.0 г (38%) **силилового эфира кислоты 10**, т. кип. 90-100°C (1 мм рт.ст.), ^{31}P ЯМР 32.0 м.д. (без растворителя), после алкоголиза которого получили 2.1 г (31%) **(10)** (Табл.10).

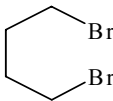
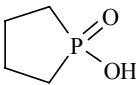
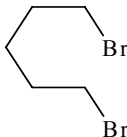
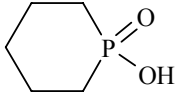
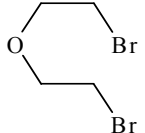
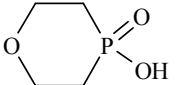
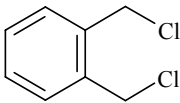
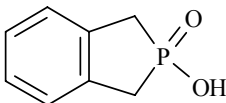
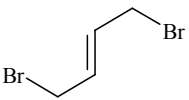
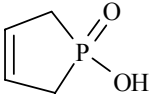
2-Гидрокси-изофосфиндолин-2-оксид 11.

Получен аналогично **9** взаимодействием 4.2 г (0.05 моль) гипофосфита аммония, 25.0 мл (0.12 моль) ГМДС и 8.7 г (0.05 моль) орто-ксилилендихлорида в 30 мл абсолютного ксилола в течение 7 часов при 110°C. Получили 5.4 г (45%) **силилового эфира кислоты 11**, т. кип. 120-125°C (1 мм рт.ст.), ^{31}P ЯМР 60.3 м.д. ($CDCl_3$), алкоголизом которого получили 3.3 г (39%) кислоты **(11)**. Найдено, %: C 57.03, 56.93; H 5.48, 5.54; P 18.33, 18.51. $C_8H_9O_2P$. Вычислено, %: C 57.15, H 5.40, P 18.42.

1-Гидрокси-1-фосфол-1-оксид-3-ен 12.

Получен аналогично (**9**) взаимодействием 5.8 г (0.07 моль) гипофосфита аммония, 37.5 мл (0.18 моль) ГМДС и 15.0 г (моль) 1,4-дибром-2-бутена в 40 мл абсолютного толуола в течение 5 часов при 110°C. Получили 2.0 г (16 %) **силилового эфира кислоты 12**, после алкоголиза которого получили 0.9 г (11%) кислоты **12** (Табл.10).

Таблица 10. Выходы, физико-химические характеристики и данные ^{31}P и ^1H ЯМР спектров циклических фосфиновых кислот **8-12**

№	Исходный α,ω -дигалогеналкан	Продукт	Выход, % ^а	Т.пл., °С	Т.пл. лит., °С	Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.	Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.
8			43	50-51 (эфир)	53-54.5	83.7 ^б	1.50-1.85 м (8H, CH_2) ^б
9			36	128-129 (ацетон)	128-129	51.3	1.40-1.55 м (CH_2), 1.70-1.95 м (8H, 4 CH_2); 11.2 уш.с (1H, POOH)
10			31 ^в	100-101 (ацетон)	масло	43.3	2.00 дт (4H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 16.3 Гц); 4.00 дт (4H, CH_2O , $^3J_{\text{PH}}$ 18.4 Гц); 10.0 уш.с (1H, POOH)
11			39	155-156 (ацетон-спирт, 8:3)	156-157 [176]	60.5 ^г	2.70 д (4H, CH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц); 7.10 м (4H, Ph); 10.5 уш.с (1H, POOH)
12			11 ^д	86-88 (эфир)	масло	75.4	2.46 д (4H, CH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц); 5.86 д (2H, CH , $^3J_{\text{PH}}$ 32.0 Гц); 10.2 уш.с (1H, POOH)

Примечание. а) Считаю на гипохлорит аммония. б) Спектр ЯМР ^{31}P и ^1H раствора в D_2O . в) Найдено, %: С 35.50, 35.23; Н 6.91, 6.83; Р 22.84, 22.80. $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 35.30; Н 6.67; Р 22.79. г) Спектр ЯМР ^{31}P раствора в $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH~9. д) Найдено, %: С 40.33, 40.23; Н 6.07, 6.11; Р 26.13, 26.03. $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 40.69, Н 5.98, Р 26.23.

3.1.1.2 Функционально замещенные фосфиновые кислоты симметричного строения.

Бис(ω -фосфинилалкил)фосфиновые кислоты.

Бис[(диэтоксифосфинил)этил]фосфиновая кислота, этиловый эфир **13**.

Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 9.2 г (0.048 моль) диэтилового эфира 2-бромэтилфосфоновой кислоты перемешивали 13 часов при 120-130°C. К охлажденной реакционной массе добавили 30 мл спирта, смесь кипятили 30 мин, упарили в вакууме и соупарили с толуолом (2×20 мл). Остаток согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР представлял собой целевую кислоту со значительной потерей эфирных групп при атомах фосфора в результате взаимодействия целевого продукта с выделяющимся в процессе реакции триметилсилилбромидом. К маслянистому остатку добавили избыток {18 мл (0.108 моль)} триэтилортоформиата и смесь кипятили 3-4 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле, в качестве элюента использовали смесь хлороформ - изопропанол (19:1). Выделили 7,3 г (72%, считая на исходный аммоний гипофосфит) **этилового эфира бис{2-(диэтоксифосфинил)этил}фосфиновой кислоты (13)** в виде слегка желтоватого масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.28 т (15H, 5CH₃), 1.92 м (8H, 4CH₂P), 4.03 м (10H, 5CH₂O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.) : 30.8 д {2P, P(OEt)₂, $^3J_{\text{P-P}}$ 69.0Гц }, 54.5 т {1P, CH₂PCH₂, $^3J_{\text{P-P}}$ 69.0Гц}. Найдено, %: С 39.77, 39.61; Н 8.10, 8.13; Р 21.53, 21.71. $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{P}_3$. Вычислено, %: С 39.82; Н 7.88; Р 22.00.

Бис[(дифенилфосфинил)метил]фосфиновая кислота **14**.

Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 12.0 г (0.048 моль) хлорметилдифенилфосфиноксида перемешивали 18 часов при 120-130°C. К охлажденной реакционной массе добавили 30 мл спирта и смесь кипятили 30 мин. Легколетучие продукты и растворитель удалили в вакууме. Остаток растворили в 30 мл хлороформа, мыли водой (3×20 мл). Хлороформный раствор сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира и затем перекристаллизовали из спирта. Получили 4.4 г (37 %) целевой кислоты. Т. пл. 207-208°C. (лит. т. пл. 210-212°C [Медведь с соавт. Изв АН СССР, сер. хим. 1968, N9, С.2062., Туранов, Баулин, Радиохимия. 2004. Т.46. N1. С.41.]. R_f 0,30 (Silufol, хлороформ-ацетон-этанол, 15:5:1). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 32.7 с (2P, P(O)Ph₂); 52.0 с (1P, P(O)OH). Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.10 м (4H, CH₂); 7.40 м (20H, Ph); 9.50 с (1H, P(O)OH).

Бис[2-(дифенилфосфинил)этил]фосфиновая кислота 15.

Смесь 5.2 (0.05 моль) гипофосфита калия, 17.0 мл (0.08 моль) ГМДС, 2.7 г (0.05 моль) аммония хлористого и 30.9 г (0.10 моль) 2-бромэтилдифенилфосфиноксида перемешивали 10 часов при 120-130°C. Реакционную массу охладили, добавили 50 мл спирта, кипятили 30 мин и упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (3×20мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле L100/250, элюент-хлороформ, хлороформ - изопропанол (19:1). R_f 0,36 (Silufol, хлороформ-ацетон-этанол, 15:5:1). Выход: 19.0 г (73%). Т. пл. 197-199°C. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 35.0 д (2P, $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$, $^3J_{\text{P-P}}$ 51.3 Гц); 48.5 т (1P, $\text{P}(\text{O})\text{OH}$). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.93 м (4H, CH_2); 2.63 м (4H, CH_2); 7.60 м (20H, Ph); 10.75 с (1H, $\text{P}(\text{O})\text{OH}$). Найдено, %: С 64.90, 64.42; Н 5.66, 5.59; Р 17.77, 17.87. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{P}_3$. Вычислено, % : С 64.37; Н 5.60; Р 17.79. Кроме того, кислота была получена взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 14.8 г (0.048 моль) 2-бромэтилдифенилфосфиноксида в течение 10 часов при 120-130°C. После обработки реакционной массы выход **15** составил 10.4 г (83 %).

Бис[3-(дифенилфосфинил)пропил]фосфиновая кислота 16 получена аналогично (**15**) взаимодействием 2.0 г (0.02 моль) гипофосфита калия, 8.5 мл (0.04 моль) ГМДС, 1.0 г (0.02 моль) NH_4Cl и 12.9 г (0.04 моль) 3-бромпропил-дифенилфосфиноксида. Получили 8.5 г (77%) (**16**). Т. пл. 103-104°C (спирт-эфир). R_f 0,40 (Silufol, хлороформ-ацетон-этанол, 15:3:2). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 34.0 с (2P, $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$); 50.5 с (1P, $\text{P}(\text{O})\text{OH}$). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.20 м (12H, CH_2); 7.55 м (20H, Ph); 9.70 с (1H, $\text{P}(\text{O})\text{OH}$). Найдено, % : С 65.31, 65.23; Н 6.11, 6.15; Р 17.01, 16.93. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}_3$. Вычислено, % : С 65.45; Н 6.04; Р 16.88.

1.3.2. Симметричные фосфиновые кислоты, содержащие карбоновые и ароматические фрагменты.

Бис(этоксикарбонилметил)фосфиновая кислота 17.

Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 5.9 г (0.048 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты перемешивали 10 часов при 110-130°C. Далее реакционную смесь обработали двумя способами.

Способ А. Охлажденную реакционную массу вакуумировали и удалили легколетучие продукты и непрореагировавшие исходные реагенты. Остаток перегнали в высоком вакууме и выделили 5.0 г (67%) **триметилсилилового эфира бис(этоксикарбонилметил)фосфиновой кислоты (17а)** в виде слегка желтоватого маслянистого вещества, т. кип. 148-151°C (0.5 мм. рт. ст.). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 35.0. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.13 с (9H, MeSi),

1.23 т (6H, MeC), 2.73 д (4H, CH₂P, ²J_{PH} 21.0 Гц), 4.11 к (4H, CH₂O). К полученному эфиру по каплям добавили 20 мл водного диоксана (1:1), раствор кипятили в течение 0.5 часа, соупарили с диоксаном, концентрировали в вакууме и после добавления эфира выделили кристаллическую **бис(этоксикарбонилметил)фосфиновую кислоту 17** (кристаллизация из смеси спирт-эфир приводила к образованию сольвата кислоты 17 и спирта). Выход 2.7 г (47%, считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 49-51°C. Спектр ЯМР ³¹P (D₂O+NaOD, pH~6÷7, δ, м.д.): 38.7. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.18 т (6H, MeC), 2.55 д (4H, CH₂P, ²J_{PH} 20.5 Гц), 4.11 к (4H, CH₂O), 9.15 уш.с. (1H, POOH). Найдено, %: С 40.18, 40.23; Н 6.48, 6.57; Р 13.13, 12.95. С₈H₁₅O₆P. Вычислено, % : С 40.34; Н 6.35; Р 13.00.

Способ Б. К охлажденной реакционной массе при перемешивании медленно по каплям добавили 30 мл водного диоксана, образовавшуюся смесь кипятили в течение 0.5 часа и упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа и последовательно промыли слабым раствором соды (2×10 мл), слабокислым (0.1 N HCl) (1×10 мл) водным раствором и затем водой (1×10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили, остаток кристаллизовали из эфира или пентана и перекристаллизовали дважды из эфира. Константы и аналитические данные кислоты **17** были близки к таковым для кислоты, полученной по способу А. Выход 1.9 г (33%).

Бис(гидроксикарбонилметил)фосфиновая кислота 18.

Смесь 1.2 г (0.05 моль) бис(этоксикарбонилметил)фосфиновой кислоты **17** и 10 мл 4÷6N HCl кипятили в течение 7÷10 час и реакционную массу упарили в вакууме. Остаток соупарили с водой и кристаллизовали из смеси диоксан-гексан или диоксан-эфир (кристаллизация из смеси спирт-эфир приводила к образованию сольвата). Перекристаллизация из смеси диоксан-эфир дает 0.34 г (37%) кислоты **18**. Т. пл. 102-104°C. Спектр ЯМР ³¹P (D₂O+NaOD, pH~8÷9, δ, м.д.): 35.7. Спектр ¹H ЯМР (D₂O+NaOD, pH~8÷9, δ, м.д.): 3.25 д (4H, CH₂P, ²J_{PH} 18.3 Гц). Найдено, %: С 26.18, 26.14; Н 4.05, 4.13; Р 17.17, 16.91. С₄H₇O₆P. Вычислено, % : С 26.39; Н 3.88; Р 17.00.

Дибензилфосфиновая кислота 19.

Способ А). Получена аналогично (**17**) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 5.5 мл (0.048 моль) хлористого бензила. Выделена без перегонки силилового эфира после алкоголиза реакционной массы и кристаллизации получили 4.4 г (85%) (PhCH₂)₂POOH.

Способ Б). Смесь 5.2 г (0.05 моль) гипофосфита калия, 10.0 мл (0.08 моль) ГМДС, 2.7 г (0.05 моль) аммония хлористого и 11.5 мл (0.10 моль) хлористого бензила перемешивали 7 часов при 120-130°C. Далее реакционную массу обрабатывали аналогично А). Получили 8.7 г

(80%) **(19)**. Т. пл. 188-190°C (вода), т. пл. 191-192°C (спирт), лит. т. пл. 192°C [1]. Физико-химические характеристики соответствуют данным для этого соединения, полученного по способу А) и литературным данным. Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6): 42.9 м.д.

Бис(р-трифторметокси-бензил)фосфиновая кислота 20.

Получена взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 10.1 г (0.048 моль) р-трифторметокси-бензил хлорида перемешиванием смеси в течение 13 час. Выделена без перегонки силилового эфира после алкоголиза реакционной массы и кристаллизации получили 4.3 г (43%) кислоты. Т. пл. 115-117°C (вода). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): 44.5 м.д.. Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD): 18.2 м.д. Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD): 3.21 д (4H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 16.1 Гц), 7.20 с (1H, ар.), 7.23 с (1H, ар.), 7.38 с (1H, ар.), 7.41 с (1H, ар.). Найдено, %: С 46.19, 46.24; Н 3.15, 3.24; Р 7.37, 7.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, % : С 46.39; Н 3.16; Р 7.48.

Бис(м-метоксикарбонил-бензил)фосфиновая кислота 21.

Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 11.1 г (0.048 моль) м-метоксикарбонил-бензил бромиды нагревали при перемешивании в течение 6 часов. Выделена без перегонки силилового эфира после алкоголиза реакционной массы и кристаллизации получили 7.0 г (81%) кислоты. Т. пл. 78-79°C (вода). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): 44.7 м.д.; Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD): 3.25 д (4H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 16.3 Гц), 7.40-7.60 м (2H, ар.), 7.90 м (2H, ар.). Найдено, %: С 59.61, 59.64; Н 5.33, 5.24; Р 8.55, 8.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % : С 59.67; Н 5.29; Р 8.55.

3.1.2. Двойное присоединение по Михаэлю-Пудовику.

3.1.2.1. Синтез фосфиновых кислот симметричного строения. Акрилаты и винилфосфорильные соединения в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот.

Бис-[2-(метоксикарбонил)-этил]-фосфиновая кислота 22.

Смесь 5.7 г (0.07 моль) гипофосфита аммония, 15.4 мл (0.07 моль) ГМДС и 15.0 мл (0.17 моль) метилакрилата перемешивали при 90-100°C в течение 6 часов. Реакционную массу охладили, добавили 30 мл спирта, кипятили 1 час и упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (2×10 мл) и упарили в вакууме. Остаток дважды перекристаллизовали из смеси спирт - ацетон. Получили 10.4 г (63%) **22**, т. пл. 116-117°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.09 м (4H, CH_2P), 2.60 м {4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.71 с (6H, CH_3), 9.40 уш.с. (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.): 42.2. Найдено, %: С 40.28, 40.42; Н 6.70, 6.81; Р 13.09, 12.99. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % : С 40.34; Н 6.35; Р 13.00.

Бис[2-(этоксикарбонил)-пропил]фосфиновая кислота 23.

Смесь 1.8 г (0.02 моль) гипофосфита аммония, 5.5 мл (0.025 моль) ГМДС и 6.2 мл (0.05 моль) этилового эфира метакриловой кислоты перемешивали при 90-100°C в течение 6 часов. Реакционную массу охладили, добавили 15 мл спирта, кипятили 1 час и упарили в вакууме. Остаток растворили в 15 мл хлороформа, мыли 0.5N HCl (3×5 мл), водой (1×5 мл), сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме, остаток тщательно вакуумировали в высоком вакууме. Целевая фосфиновая кислота **23** представляла собой бесцветное подвижное масло, выход 4.2 г (71%). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.): 47.3. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.25 м {12H, $2\text{CH}_3\text{CH}$ (6H) + $2\text{CH}_3\text{CH}_2$ (6H)} 2.14 м (4H, CH_2P), 2.55 м {2H, $2\text{CHC}(\text{O})$ }, 4.01 к (4H, 2OCH_2), 9.50 уш.с. (1H, POOH). Найдено, %: C 49.13, 49.29; H 7.75, 7.67; P 10.43, 10.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % C: 48.98; H 7.88; P 10.53.

Бис[2-(этоксикарбонил)-4-метил-амил]фосфиновая кислота 24.

Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 5.5 мл (0.025 моль) ГМДС и 7.5 г (0.048 моль) этилового эфира α -изобутил-акриловой кислоты перемешивали при 100-120°C в течение 10 часов. Реакционную массу охладили, добавили 15 мл спирта, кипятили 1 час и упарили в вакууме. Остаток растворили в 15 мл хлороформа, мыли 0.5N HCl (1×5 мл) и водой (1×5 мл), органическую фазу упарили и остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ – изопропанол 20 : 1). Выход 5.1 г (56%), масло. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.): 47.1. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.: 0.85-0.95 м (6H, 2CH_3), 1.25-1.35 м (12H, 4CH_3), 1.43 м (2H, 2CH), 1.60 м (4H, $2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.05 м (4H, $2\text{CH}_2\text{P}$), 2.76 м {2H, $2\text{CHC}(\text{O})$ }, 4.12 м (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$). Найдено, %: C 56.95, 57.05; H 9.45, 9.50; P 8.33, 8.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % C: 57.13, H 9.32; P 8.18.

Бис[2,3-бис(метоксикарбонил)пропил]фосфиновая кислота 25.

Смесь 0.8 г (0.01 моль) гипофосфита аммония, 2.3 мл (0.01 моль) ГМДС и 2.8 мл (0.02 моль) диметилового эфира итаконовой кислоты перемешивали при 110-125°C в течение 9 часов. Дальнейшую обработку реакционной массы проводили как для **24**, что позволило выделить целевую фосфиновую кислоту в виде подвижного маслообразного вещества. Выход 2.3 г (60%). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.): 48.3. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м. д.: 2.15 м (4H, $2\text{CH}_2\text{P}$), 2.80 м {4H, $2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.22 м {2H, $2\text{CHC}(\text{O})$ }, 3.66 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 3.73 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$). Найдено, %: P 8.23, 8.21. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{P}$. Вычислено, % P 8.10.

Бис[2,4-бис(этоксикарбонил)бутил]фосфиновая кислота 26.

Смесь 0.8 г (0.01 моль) гипофосфита аммония, 4.0 г (0.02 моль) диэтилового эфира α -метиленглутаровой кислоты и 2.3 мл (0.01 моль) ГМДС перемешивали при 120-125°C в течение 11 часов. Алкоголиз, обработку реакционной смеси и выделение кислоты **26** проводили в соответствии с процедурой получения **24**. Выход 3.6 г (77%), масло. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.): 44.7. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м. д.: 1.23 т (6H, 2CH₃), 1.28 т (6H, 2CH₃), 1.93 м (4H, 2CH₂P), 1.98 м (4H, 2CH₂CH), 2.30 т {4H, 2CH₂C(O)}, 2.80 м {2H, 2CHC(O)}, 4.05 м (8H, 4CH₂O). Найдено, %: С 51.35, 51.25; Н 7.75, 7.70. $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_{10}\text{P}$. Вычислено, % С: 51.50, Н 7.56.

Бис[(диэтоксифосфинил)этил]фосфиновая кислота, этиловый эфир **13.**

Смесь 1.5 г (0.018 моль) гипофосфита аммония, 4 мл (0.018 моль) гексаметилдисилазана и 5.6 мл (0.036 ммоль) диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты перемешивали при кипении в течение 7 часов. Реакционную массу охладили комнатной температуре, медленно по каплям добавили 20 мл спирта и реакционную смесь упарили в вакууме. К маслянистому остатку добавили избыток триэтилортоформиата (~10 мл) и смесь кипятили в течение 15 час. Реакционную массу упарили в вакууме, удаляя образовавшиеся спирт и этилформиат, а также избыток триэтилортоформиата, и коричневого цвета маслообразный остаток фильтровали через целит (Filter aid) в растворе хлороформа, элюат упарили и остаток хроматографировали на силикагеле, в качестве элюента использовали смесь хлороформ - изопропанол (19:1) и выделили 4.6 г (61%, считая на аммоний гипофосфит) **этилового эфира бис{2-(диэтоксифосфинил)этил}фосфиновой кислоты **13**** в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.28 т (15H, 5CH₃), 1.92 м (8H, 4CH₂P), 4.03 м (10H, 5CH₂O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.) : 30.8 д {2P, P(OEt)₂, $^3J_{\text{P-P}}$ 69.0Гц }, 54.5 т {1P, CH₂PCH₂, $^3J_{\text{P-P}}$ 69.0Гц}. Спектральные и физико-химические данные продукта были идентичны данным для соединения **13**, полученного путем двойной реакции Арбузова (см. выше, гл. 1.3.1.).

Бис{2-(дифенилфосфинил)этил}фосфиновая кислота **15.** Смесь 1.0 г (0.01 моль) гипофосфита аммония и 2.5 мл (0.01 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) и 4.6 г (0.02 моль) дифенилвинилфосфиноксида перемешивали при кипении в течение 11 часов. К охлажденной реакционной массе медленно по каплям добавили 20 мл водного спирта и смесь упарили в вакууме, остаток растворили в 30 мл хлороформа и промыли водой (3 × 10 мл), органическую фазу сушили над MgSO_4 , упарили и остаток кристаллизовали из эфира. После перекристаллизации из спирта получили 3.9 г (75%) кислоты (II). R_f 0,4 (Silufol, хлороформ-ацетон, 4:1). Т. пл. 199-200°C. Константы и спектральные данные кислоты соответствуют данным для кислоты **15**, полученной путем двойной арбузовской перегруппировки.

3.1.2.2. Синтез фосфиновых кислот несимметричного строения посредством двойного присоединения по Михаэлю-Пудовику

2-(Метоксикарбонил)этил-2-фенилэтилфосфиновая кислота 27.

Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 6.3 мл (0.030 моль) гексаметилдисилазана, 2.8 мл (0.024 моль) стирола перемешивали при 120-130°C в течение 3 часов, добавили 21 мл (0.024 моля) метилакрилата и перемешивали дополнительно при 100-110°C в течение 5 часов. Охлажденную реакционную массу разбавили 25 мл спирта, кипятили 0.5 часа и упарили в вакууме. Остаток растворили в 40 мл хлороформа и промыли 0.05 N HCl (2 x 5 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и упарили. Закристаллизовавшийся остаток дополнительно перекристаллизовали из водного спирта (1 : 10) и получили 3.3 г (53%) кислоты **27**. Т. пл. 103-105°C. Спектр ЯМР ³¹P (CCl₄ + CD₃OD, δ, м.д.): 47.3. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 2.13 м (2H, CH₂P), 2.28 м (2H, CH₂P), 2.65 м {2H, CH₂C(O)}, 3.10 м (2H, CH₂), 3.75 с (3H, OCH₃), 7.35м (5H, Ph), 9.40 уш.с. (1H, POOH). Найдено, %: C 56.08, 56.02; H 6.77, 6.83; P 12.09, 11.93. C₁₂H₁₇O₄P. Вычислено, % : C 56.25; H 6.69; P 12.00.

2-(Дифенилфосфинил)этил-2-фенилэтилфосфиновая кислота 28. Смесь 1.0 г (0.012 моль) гипофосфита аммония, 3.1 мл (0.015 моль) гексаметилдисилазана и 1.4 мл (0.012 моль) стирола перемешивали при 120-130°C в течение 3 часов, добавили 2.3 г (0.012 моль) дифенилвинилфосфиноксида в 3 мл хлороформа и перемешивали дополнительно при 100-110°C в течение 7 часов. Охлажденную реакционную массу разбавили 25 мл спирта, кипятили 0.5 часа и упарили в вакууме. Остаток растворили в 30 мл хлороформа и промыли водой (3 x 5мл). Хлороформный экстракт сушили над MgSO₄ и упарили. Остаток кристаллизовали из смеси эфир-спирт и перекристаллизовали из смеси гексан-спирт. Получили 3.5 г (73%) кислоты **28**. Т. пл. 126-127°C. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м. д.) : 35.0 д ({1P, P(Ph)₂, ³J_{P-P} 50.0 Гц), 51.7 д (1P, CH₂PCH₂, ³J_{P-P} 50.0 Гц). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.94 м (4H, CH₂), 2.60 м (2H, CH₂), 2.38 м (2H, CH₂), 6.95 м (5H, Ph), 7.26 м (5H, Ph), 7.50 м (5H, Ph), 12.10 с (уширен.) (1H, POOH). Найдено, %: C 66.11, 65.93; H 6.17, 6.23; P 15.69, 15.63. C₂₂H₂₄O₃P₂. Вычислено, % : C 66.33; H 6.07; P 15.55.

2-(Диэтоксифосфинил)этил-2-(метоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 29.
Процедура А. Смесь 0.80 г (0.010 моль) гипофосфита аммония и 2.5 мл (0.012 моль) гексаметилдисилазана перемешивали при 100-110°C в течение 2 часов и охладили до комнатной температуры в токе аргона. К раствору очень медленно по каплям при постоянном перемешивании добавили 0.88 мл (0.010 моль) метилакрилата, поддерживая температуру смеси не выше 20°C. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в атмосфере

аргона в течение 15-17 часов и затем к смеси медленно по каплям добавили 1.6 мл (0.010 моль) диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты и образовавшуюся реакционную массу перемешивали дополнительно при температуре 50-60°C в течение 10 часов. К охлажденной до комнатной температуры смеси медленно по каплям добавили 20 мл спирта и реакционную массу упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле {элюент – хлороформ, смесь хлороформ - изопропанол (3÷5%)}. Получили 1.4 г (44%) кислоты **29** в виде маслообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ , м.д.): 1.30 т (6H, 2CH₃), 2.05 м (6H, 3CH₂P), 2.62 м {2H, CH₂C(O)}, 3.73 с (3H, CH₃O), 4.10 м (4H, 2CH₂O). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ , м.д.): 31.1 д {1P, P(OEt)₂, $^3J_{\text{P-P}}$ 68.1 Гц}, 55.0 д (1P, CH₂PCH₂, $^3J_{\text{P-P}}$ 68.1 Гц). Найдено, %: С 38.03, 37.91; Н 7.07, 6.91; Р 19.69, 19.63. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{P}_2$. Вычислено, % : С 37.98; Н 7.01; Р 19.59.

Процедура Б. Смесь 1.2 г (0.015 моль) гипофосфита аммония и 33.5 мл (0.016 моль) гексаметилдисилазана перемешивали при 100°C в течение 3 часов. К охлажденной в токе аргона до 50°C реакционной смеси медленно по каплям в течение 0.5 часа добавили 2.4 мл (0.015 моль) винилфосфоната и перемешивали дополнительно при 70-80°C в течение 3-4 час, реакционную смесь охладили до комнатной температуры в токе аргона и к раствору медленно по каплям при постоянном перемешивании добавили 1.3 мл (0.015 моль) метилакрилата, поддерживая температуру смеси не выше 20°C. Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов и затем к реакционной массе медленно по каплям добавили 30 мл спирта, смесь кипятили 15 минут и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, выделяя основную фракцию в виде маслообразного вещества. Выход 1.8 г (38%) кислоты **29**. Константы и аналитические данные соединения близки к данным для кислоты **29**, полученной в соответствии с процедурой А.

2-(Дифенилфосфинил)этил-2-(метоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 30.
Процедура А. Смесь 1.0 г (0.012 моль) гипофосфита аммония и 3.1 мл (0.015 моль) гексаметилдисилазана перемешивали при 120-130°C в течение 2.5 часов. К охлажденной в токе аргона до комнатной температуры реакционной массе медленно по каплям добавили 1.1 мл (0.012 моль) свежеперегнанного метилакрилата и образовавшуюся смесь перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре. Затем к реакционной массе, предварительно нагретой до 50°C, медленно по каплям добавили раствор 2.7 г (0.012 моль) дифенилвинилфосфиноксида в 3-4 мл хлороформа и смесь перемешивали дополнительно при 70-80°C в течение 5 часов. К охлажденной реакционной массе по каплям добавили 25 мл водного спирта, и образовавшуюся смесь кипятили 0.5 часа, после охлаждения смесь упарили в вакууме, остаток растворили в 50 мл хлороформа и мыли 0.2 N HCl (2 × 15 мл) и водой (1 × 15

мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , упарили в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле {элюент – хлороформ, смесь хлороформ - изопропанол (3÷5%)}, иногда остаток самопроизвольно кристаллизовался, после дополнительной кристаллизации из эфира и перекристаллизации из смеси гексан-спирт получили 2.4 г (53%) кислоты **30**, колоночной хроматографией получили кислоту с `большим выходом (64%). Т. пл. 79-81°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.95 м (6H, $3\text{CH}_2\text{P}$), 2.58 м (2H, CH_2CO), 3.63 с (3H, OCH_3), 7.58 м (10H, CH), 11.30 уш.с. (1H, POOH). Спектр ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 50.7 д (1P, $^3J_{\text{P-P}}$ 51.8 Гц), 35.3 д (1P, $^3J_{\text{P-P}}$ 51.8 Гц). Найдено, %: С 56.33, 56.31; Н 5.53, 5.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}_2$. Вычислено, % : С 56.85; Н 5.83.

Процедура Б. Смесь 0.8 г (0.010 моль) гипофосфита аммония и 33.5 мл (0.016 моль) гексаметилдисилазана перемешивали при 100°C в течение 3 часов. К охлажденной в токе аргона до 50°C реакционной смеси медленно по каплям в течение 0.5 часа добавили добавили раствор 2.3 г (0.010 моль) дифенилвинилфосфиноксида в 4 мл хлороформа и образовавшуюся массу перемешивали дополнительно при 70°C в течение 4 час, реакционную смесь охладили до комнатной температуры в токе аргона и к раствору медленно по каплям при постоянном перемешивании добавили 0.9 мл (0.010 моль) метилакрилата, поддерживая температуру смеси не выше 20°C. Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов и затем к реакционной массе медленно по каплям добавили 30 мл спирта, смесь кипятили 15 минут и упарили в вакууме. Закристаллизовавшийся остаток перекристаллизовали из спирта и получили 1.4 г (37%) кислоты **30**. Константы и аналитические данные соединения близки к данным для кислоты **30**, полученной в соответствии с процедурой А.

3.1.3. Образование фосфор-углеродных связей несимметричного строения путем разноименных реакций. Реакция Арбузова при образовании второй Р-С связи

Бис(триметилсилиловый) эфир 2-(метоксикарбонил)-этилфосфонистой кислоты 31. Смесь 3.0 г (0.036 моль) гипофосфита аммония и 8.4 мл (0.040 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали при кипении в течение 3 часов. Реакционную массу охладили в токе аргона и при 30-40°C добавили по каплям 3.2 мл (0.036 моль) метилакрилата. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Фосфонит **31** использовали обычно *in situ* для дальнейших превращений, но для подтверждения предлагаемой реакционной цепочки силилфосфонит **31** был дополнительно выделен в индивидуальном виде вакуумной перегонкой. Выход 8.3 г (78%). Т. кип. 91-94°C (1 мм. рт. ст.). Спектр ЯМР ^{31}P (без растворителя) δ , м.д.: 159.5. Спектр ЯМР ^1H (без растворителя) δ , м.д.: 0.00 с (18 H, OSiMe_3); 1.56 м (2H, CH_2), 2.30 м (2H, CH_2), 3.52 с (3H, Me).

2-(Гидроксикарбонил)этил-метилфосфиновая кислота 33.

К силилфосфониту **31**, предварительно полученному согласно процедуре, описанной выше из 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 2.2 мл (0.024 моль) метилакрилата, после охлаждения реакционной массы в токе аргона добавили 1.5 мл (0.024 моль) иодистого метила, наблюдали разогрев до 70°C, образовавшуюся смесь перемешивали в течение 2 часов и оставили на ночь. Раствор над осадком сдкантировали, остаток перегоняли. Получили 3.75 г (65.5%) **триметилсилилового эфира 2-(метоксикарбонил)этил-метилфосфиновой кислоты 32**. Т. кип. 136-141°C (1-2 мм рт.ст.). Т. пл. ~60°C (в массе). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 59.0. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.00 с (9H, OSiMe_3); 1.59 д (3H, PCH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц), 2.14 м (2H, CH_2); 2.30 м (2H, CH_2); 3.27 с (3H, OCH_3); кроме того, в ЯМР ^{31}P присутствует сигнал в области 60.1 м.д. (~20%), а в спектре ЯМР ^1H сигналы (~10%, м.д.) -0.4 с и -0.5 с (SiMe_3); 1.8 д (PCH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц); 2.25 м (CH_2), вероятно, обусловленные наличием частично дезалкилированной и затем силилированной карбоновой формы (триметилсилилового эфира кислоты **32** с примесью триметилсилилового эфира 2-(триметилсилилоксикарбонил)этил-метилфосфиновой кислоты **32'**).

К 4.65 г образовавшегося продукта добавили 10 мл спирта, кипятили 30 мин, раствор упарили, остаток распределили между водой (30 мл) и эфиром (10 мл). Водную фазу промыли эфиром (2×10 мл), концентрировали в вакууме, к остатку добавили 20 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили 10 часов. Смесь охладил и мыли эфиром (3×10 мл), водную фазу упарили, остаток перекристаллизовали из ацетона. получили 1.1 г (32.5%) кислоты **33**, т. пл. 90-91°C, т. пл. лит. 91°C [13]. Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м.д.: 56.5. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.32 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14 Гц); 1.89 м (2H, CH_2); 2.43 м (2H, CH_2).

2-(Метоксикарбонил)этил-бензилфосфиновая кислота 34.

Смесь 3.0 г (0.036 моль) гипофосфита аммония и 15.1 мл (0.072 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали при кипении в течение 3 часов. Реакционную массу охладил, при 30-40°C добавили по каплям 3.2 мл (0.036 моль) свежеперегнанного метилакрилата и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов, затем к образовавшейся смеси добавили 4.2 мл (0.036 моль) хлористого бензила и перемешивали в течение 2 часов при 100-110°C. К реакционной массе по каплям добавили 10 мл водного спирта, после охлаждения реакционную массу упарили в вакууме, остаток растворили в 40 мл хлористого метилена и мыли водой (3 × 15 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток перекристаллизовали из спирта. Получили 4.6 г кислоты **34** (53%). Т.пл. 115-117°C [6]. R_f 0.6 (хлф:сп - 4:1). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 δ , м.д.): 53.0. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.90 м (2H, CH_2), 2.51 м (2H, CH_2), 3.08 д (2H, CH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 20 Гц), 3.96 с. (3H,

OCH_3), 7.32 м (5H, Ph), 11.90 уш.с. (1H, POOH). Найдено, %: С 54.31, 54.23; Н 6.37, 6.51; Р 12.37, 12.53. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, % : С 54.54; Н 6.24; Р 12.78.

2-(Метоксикарбонил)этил-2-(дифенилфосфинил)этил фосфиновая кислота 35. Смесь 1.2 г (0.012 моль) гипофосфита калия, 0.64 г (0.012 моль) хлорида аммония и 5.0 мл (0.024 моль) ГМДС перемешивали при кипении в течение 1.5 часа. Реакционную массу охладили, обработали 1.1 мл (0.012 моль) свежеперегнанного метилакрилата и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавили 3.2 г (0.010 моль) 2-бромэтилдифенилфосфиноксида в 5 мл хлороформа и смесь перемешивали в течение 5 часов при 80-85°C. К реакционной массе по каплям добавили 10 мл водного спирта, после охлаждения смесь упарили в вакууме, остаток растворили в 40 мл хлористого метилена и мыли водой (3 × 15 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , упарили в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ, смесь хлороформ-изопропанол (3%) и (или) кристаллизовали из эфира, после перекристаллизации из смеси гексан-спирт получили 1.4 г (31%) (**35**). Т. пл. 79-81°C. Спектр ^{31}P (CDCl_3) δ , м.д.: 50.7 д (1P, $^3J_{\text{P-P}}$ 51.8 Гц), 35.3 д (1P, $^3J_{\text{P-P}}$ 51.8 Гц). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.95 м (6H, $3\text{CH}_2\text{P}$), 2.58 м (2H, CH_2CO), 3.63 с (3H, OCH_3), 7.58 м (10H, CH), 11.30 уш.с. (1H, POOH). Найдено, %: С 56.33, 56.31; Н 5.53, 5.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}_2$. Вычислено, % : С 56.85; Н 5.83.

2-(Метоксикарбонил)этил-3-(фталилимино)пропил фосфиновая кислота 36 получена взаимодействием 1.88 г (0.018 моль) гипофосфита калия, 0.97 г (0.018 моль) хлорида аммония и 7.6 мл (0.036 моль) ГМДС, с последующей обработкой 1.6 мл (0.018 моль) метилакрилата аналогично синтезу **32**. Затем к реакционной массе добавили 4.0 г (0.015 моль) N-(3-бромпропил)фталимида в 7 мл абсолютного толуола и смесь перемешивали при 100-110°C в течение 5-7 часов. Охлажденную реакционную массу растворили в 40 мл хлороформа, к которой затем при интенсивном перемешивании добавили медленно по каплям 10 мл водного спирта. После охлаждения реакционной массы органический слой промыли водой (2×10 мл), сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира, после перекристаллизации из смеси бензол : спирт получили 3.2 г (53%) (**36**). Т. пл. 142-143°C. Спектр ^{31}P (CDCl_3) δ , м.д.: 56.2. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.78 м (2H, CH_2), 2.03 м (4H, CH_2P), 2.61 м {2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.68 с (3H, OCH_3), 3.80 т (2H, CH_2N), 7.79 м (4H, CH), 11.80 уш.с. (1H, POOH). Найдено, %: С 53.03, 52.78; Н 5.53, 5.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, % : С 53.11; Н 5.32.

Этиловый эфир 1,2-бис(метоксикарбонил)этил-бензилфосфиновой кислоты 37. Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 3.2 мл (0.024 моль) диметилового эфира малеиновой кислоты перемешивали при 100-110°C в течение 3 часов. К

реакционной массе добавили 3.0 мл (0.024 моль) хлористого бензила и продолжали перемешивание при кипении в течение 3 часов. Реакционную массу охладили, добавили 25 мл спирта, кипятили 1 час и упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (2×10 мл), сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. К остатку добавили 20.5 мл триэтилортоформиата кипятили 2 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - хлороформ, смесь хлороформ-спирт (20:1). Получили 4.5 г эфира **37** (57%), масло. Данные ТСХ (хлф : ац 4:1): $R_f=0.5$ (силуфол). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 45.2. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.30 м (3H, CH_3), 2.95 м {2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.30 м (2H, CH_2Ph), 3.49 м (1H, CH), 3.75 с {3H, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$ }, 3.80 с {3H, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$ }, 4.05 м (2H, CH_2O), 7.36 м (5H, Ph). Найдено, %: C 54.52, 54.65; H 6.68, 6.64. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 54.88; H 6.45.

1,2-Бис(метоксикарбонил)этил-октилфосфиновая кислота 38 получена взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) гексаметилдисилазана, 3.2 мл (0.024 моль) диметилового эфира малеиновой кислоты аналогично (**37**) с последующим добавлением 4.2 мл (0.024 моль) бромистого октила и дополнительным перемешиванием смеси при кипении в течение 5 часов. Далее реакционную массу обработали аналогично (**37**), органическую фазу упарили в вакууме. К остатку, растворенному в 10 мл ацетона добавили 2.3 мл циклогексиламина (ЦГА) в 5 мл спирта. Выход 4.3 г (43%) ЦГА соли (**38**), т.пл. 174-175°C (ацетон). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 50.7. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.90 т (3H, CH_3), 1.64 м {25H, 7 CH_2 (Oct), 5 CH_2 (ЦГА), 1CH (ЦГА)}, 2.90 м (2H, CH_2COOMe), 3.25 м (1H, CHCOOMe), 3.68 м (6H, OCH_3), 8.29 уш.с (3H, NH^+). Найдено, %: C 56.80, 56.74; H 9.43, 9.54; N 3.28, 3.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 56.99; H 9.57; N 3.32.

Бис-[2-(метоксикарбонил)этил]-фосфиновая кислота 22 была получена взаимодействием одного эквивалента гипофосфита аммония с двумя эквивалентами метилакрилата и одним эквивалентом гексаметилдисилазана в соответствии с процедурой, описанной нами в главе 2, физико-химические, спектральные и аналитические характеристики соединения были близки к данным для кислоты **22**, полученной ранее. В данной главе описан синтез этилового эфира **39** этой кислоты.

Этиловый эфир бис[2-(метоксикарбонил)этил]фосфиновой кислоты 39. Смесь 5.7 г (0.024 моль) кислоты **22** и 12 мл (0.072 моль) триэтилортоформиата кипятили 2 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме. Остаток перегнали. Выход: 5.3 г (83%), т.кип. 188-190°C (1 мм рт.ст.), n_d^{20} 1.4578. Спектр ^{31}P (CDCl_3) δ , м.д.: 54.6. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27 м (3H, CH_3), 2.07 м (4H, CH_2P), 2.62 м {4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.74 с (6H,

CH_3), 4.16 м (2H, OCH_2). Найдено, %: С 45.03, 45.08; Н 7.30, 7.13; Р 11.50, 11.53. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % : С 45.11; Н 7.19; Р 11.63.

2-(Метоксикарбонил)-этил-6-ацетамидо-6,6-бис(этоксикарбонил) гексил фосфиновая кислота 40. Кислота получена взаимодействием 3.3 г (0.040 моль) гипофосфита аммония, 16.7 мл (0.080 моль) гексаметилдисилазана, с последующей обработкой 3.6 мл (0.040 моль) свежеперегнанного метилакрилата аналогично (31). Затем добавили 14.6 г (0.040 моль) 5-бромамилацетамидомалонового эфира в 15 мл абсолютного толуола и смесь перемешивали при кипении в течение 4-5 часов. Далее реакционную массу обработали аналогично (32), органическую фазу упарили в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - хлороформ, смесь хлороформ-изопропанол (3%). Выход: 7.7 г (44%) (40), масло. Данные ТСХ (хлф : ац : изопропанол - 20:5:1): $R_f = 0.4$ (силуфол). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 56.3. Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27 т (6H, CH_3), 1.45 м (10H, CH_2), 2.07 с (3H, Ac), 2.25 м {2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{NHAc})$ }, 2.65 м {2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.68 с (3H, CH_3O), 4.25 к (4H, CH_2O), 6.98 с (1H, NH), 11.60 уш.с. (1H, POOH). Найдено, % : С 49.01, 49.24; Н 7.52, 7.68; N 3.05, 3.18. $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$. Вычислено, %: С 49.43; Н 7.38; N 3.21.

6-Амино-6-гидроксикарбонилгексил-2-гидроксикарбонил этил фосфиновая кислота 41. Смесь 2.2 г (0.005 моль) (40) и 12 мл 8N соляной кислоты кипятили 18 часов. Реакционную массу охладили, мыли эфиром (2×5мл) и упарили в вакууме, остаток растворили в 20 мл водного спирта (1:4), обработали 2.0 мл окиси пропилена. Выход: 1.1 г (80%), т. разл. 265-268°C. Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O) δ , м.д.: 46.1. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м.д.): 1.43 м (4H, CH_2P), 1.85 м (6H, CH_2), 2.39 м (4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})$, 3.65 т (1H, CH). Найдено, %: С 42.31, 42.52; Н 7.35, 7.48; N 5.21, 5.08. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, % : С 42.70; Н 7.17; N 4.98.

1,2-Бис[2-(метоксикарбонил)этил{гидроксифосфинилметил}]бензол 42.

Смесь 1.5г (0.018 моль) гипофосфита аммония и 7.6 мл (0.036 моль) ГМДС перемешивали при кипении в течение 2 ч, после чего смесь охладили в токе аргона и добавили 1.6 мл (0.018 моль) свежеперегнанного метилакрилата аналогично получению 32. Затем к реакционной массе добавили 1.5 г (0.09 моль) о-ксилилендихлорида в 3 мл абсолютного толуола, смесь перемешивали в течение 3 часов при 100-110°C, охладили и растворили в 50 мл хлористого метилена. К раствору при интенсивном перемешивании по каплям добавили 10 мл водного этанола. После охлаждения органический слой мыли водой (2×10 мл), сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток перекристаллизовали из ацетона, получили 1.7 г (46%) 42. Т. пл. 171-173°C. Спектр ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 50.6. Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD , δ , м.д.): 2.08 м (4H, CH_2P), 2.60 м {4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.42 д (4H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}} 16 \text{ Гц}$), 3.70 с (6H, CH_3O), 7.30 м (4H, CH). Найдено, %: С 47.07, 46.93; Н 6.30, 6.13. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{P}_2$. Вычислено, % : С 47.3; Н 6.03.

3.1.4. Винилфосфонат в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения. Синтез новых бисфосфорильных аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутаминовой кислоты.

Этиловый эфир 2-(диэтоксифосфинил) этил-3-(фталилимино) пропилфосфиновой кислоты 45. Смесь 1.5 г (0.018 моль) гипофосфита аммония и 8 мл (0.036 моль) гексаметилдисилазана перемешивали при кипении в течение 2 часов. Реакционную массу охладили до 30-40°C, при этой температуре добавили по каплям 2.8 мл (0.018 ммоль) диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 час. Затем смесь охладили до комнатной температуры и к реакционной массе в слабом токе аргона в один прием добавили 4.2 г (0.018 моль) N-(3-бромпропил)фталимида и смесь перемешивали при кипении в течение 7 часов. К реакционной массе добавили 20 мл спирта, смесь кипятили в течение часа и упарили в вакууме. Остаток соупарили с бензолом или толуолом (2×20 мл), добавили 30 мл (0.33 моль) триэтилортоформиата и смесь кипятили в приборе типа Дина-Старка с отгонкой образующихся этилформиата и спирта. После удаления избытка триэтилортоформиата остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ), выделили 2.5 г (36%, считая на аммоний гипофосфит) маслообразного этилового эфира 2-(диэтоксифосфинил)этил-3-(фталилимино)пропилфосфиновой кислоты (**45**). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (3H, CH_3), 1.32т (6H, 2CH_3), 1.80 м (2H, CH_2), 1.98 м (6H, $3\text{CH}_2\text{P}$), 3.74 т (2H, CH_2N), 4.07 м (6H, $3\text{CH}_2\text{O}$), 7.72 м (2H, 2CH), 7.82 м (2H, 2CH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 31.1д {1P, $\text{P}(\text{OEt})_2$, $^3J_{\text{P-P}}$ 68.3Гц}, 55.3д (1P, CH_2PCH_2 , $^3J_{\text{P-P}}$ 68.3Гц). Далее в качестве элюента использовали смесь хлороформ - изопропанол (19:1) и выделили 0.6 г (16%, считая на исходный аммоний гипофосфит) этилового эфира бис{2-(диэтоксифосфинил)этил}фосфиновой кислоты (**13**) в виде слабо желтоватого масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (15H, 5CH_3), 1.92 м (8H, $4\text{CH}_2\text{P}$), 4.03 м (10H, $5\text{CH}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 30.8 д {2P, $\text{P}(\text{OEt})_2$, $^3J_{\text{P-P}}$ 69.0Гц}, 54.5 т {1P, CH_2PCH_2 , $^3J_{\text{P-P}}$ 69.0Гц}. Найдено, %: C 39.77, 39.61; H 8.10, 8.13; P 21.53, 21.71. $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{P}_3$. Вычислено, %: C 39.82; H 7.88; P 22.00.

2-(Дигидроксифосфинил)этил-3-аминопропилфосфиновая кислота 43.

Смесь 3г эфира (**45**) и 30 мл 6N HCl кипятили в течение 11 часов, охладили до комнатной температуры и отфильтровали фталевую кислоту. Водную фазу экстрагировали бензолом 3×15 мл, упарили и остаток хроматографировали на катионите (элюент – 0.5N HCl). Положительные на нингидрин фракции упарили и целевую аминокислоту кристаллизовали из водного ацетона. Выход 1.4 г (**43**) (71%, считая на **45**). Т. пл.: 183-188°C (вспенивание), 271-273°C (плавление с разложением). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , pH 1, δ , м. д.): 1.77 м (8H, CH_2), 2.92 т (CH_2N). Спектр

ЯМР ^1H (D_2O , pH 9, δ , м. д.): 1.27 м (2H, CH_2), 1.42 м (4H, CH_2), 1.65 м (2H, CH_2), 2.83 т (2H, CH_2N). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , pH 1, δ , м. д.): 28.4 д (1P, $\text{P}(\text{OH})_2$, $^3J_{\text{P-P}}$ 66.4 Гц), 54.4 д (1P, CH_2PCH_2 , $^3J_{\text{P-P}}$ 66.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , pH 9, δ , м. д.): 22.3 д (1P, $\text{P}(\text{OH})_2$, $^3J_{\text{P-P}}$ 62.7 Гц), 46.7 д (1P, CH_2PCH_2 , $^3J_{\text{P-P}}$ 62.7 Гц). Найдено, %: C 20.83, 20.91; H 6.37, 6.11; N 4.83, 4.91, P 21.57, 21.53. $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{P}_2 \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 21.03, H 6.35, N 4.90, P 21.69.

Этиловый эфир 2-(диэтоксифосфинил)этил-винилфосфиновой кислоты (46).

Смесь 8.8 г (0.11 моль) гипофосфита аммония и 45 мл (0.21 моль) гексаметилдисилазана перемешивали при кипении в течение 2 часов. Реакционную массу охладили до 50-60°C, при этой температуре добавили по каплям 17.6 г (0.11 моль) винилфосфоната и перемешивали при 100°C в течение 1 час. К охлажденной до комнатной температуры реакционной массе в один прием добавили 74 мл (0.86 моль) дибромэтана и смесь перемешивали в течение 5 часов при 110°C. Образовавшийся триметилбромсилан и избыток дибромэтана удалили в вакууме, к остатку по каплям добавили 70 мл спирта и смесь упарили в вакууме. Остаток распределили между 150 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промыли водой (2 $\times$ 20 мл), сушили над Mg_2SO_4 и упарили в вакууме. Остаток (~30 г, масло) представляет собой по данным ЯМР в основном 2-диэтоксифосфинилэтил-2-бромэтилфосфиновую кислоту (**46a**), спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.1 т (6H*, 2 CH_3), 1.5 м (4H, 2 CH_2), 2.2 м (2H, CH_2), 3.4 м (2H, CH_2), 4.0 м (4H*, 2 CH_2) (*интеграл сигналов EtO- групп заметно занижен, вероятно, в результате силилирования выделяющимся в процессе перегруппировки по типу реакции Арбузова триметилбромсиланом). Спектр ^{31}P ЯМР {(D_2O), δ , м.д.} содержит два дублета с характерной константой спин-спинового взаимодействия через три связи (P-C-C-P) : 27.4 д ($^3J_{\text{P-P}}$ 68 Гц), 49.2 д ($^3J_{\text{P-P}}$ 68 Гц). Остаток обработали 90 мл (0.54 моль) триэтилортоформиата и смесь кипятили с удалением образующихся этанола и этилортоформиата в приборе с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме и остаток перегоняли. Получили 12.3 г (41%) винилфосфината (**46**), (масло, n_d^{20} 1.4600), который может быть использован для дальнейших превращений, для получения аналитического образца соединение подвергали повторной перегонке и получили 10.3 г (34%), т. кип. 153-158°C (0.5 мм рт. ст.), масло, n_d^{20} 1.4620. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 1.28 т (9H, 3 CH_3), 1.94 м (4H, CH_2P), 3.96 м (2H, CH_2O), 4.08 м (4H, CH_2O), 6.18 м (3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 30.5 д ($^3J_{\text{P-P}}$ 71 Гц), 41.0 д ($^3J_{\text{P-P}}$ 71 Гц). Найдено, %: C 41.88, 42.03; H 7.93, 8.01, P 21.53, 21.73. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}_2$. Вычислено, % : C 42.26; H 7.80, P 21.79.

2-Амино-4-{{2-фосфоэтил}фосфино}масляная кислота (AP4P7) (44).

Смесь 9.2 г (32.5 ммоль) винилфосфината (46), 6.7 г (30.9 ммоль) диэтилацетамидомалоната, 8.6 г (62 ммоль) карбоната калия и 0.5 г тетрабутиламмонийбромид в 20 мл тетрагидрофурана перемешивали в течение 11-17 часов до полного исчезновения диэтилацетамидомалоната, контроль осуществляли методом ТСХ (хлф - ац 5 : 1), R_f 0.5 (Silufol). Реакционную массу распределили между 70 мл хлороформа и 50 мл воды, водную фазу нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом (2 × 30 мл), суммарный органический слой сушили над Mg_2SO_4 и упарили в вакууме. К маслянистому остатку добавили 60 мл 8N HCl и кипятили в течение 15 часов. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (3 × 30 мл) и упарили в вакууме, остаток концентрировали и хроматографировали на катионите Dowex 50W(H^+), элюент - 0.8N HCl. Фракции с положительной реакцией на нингидрин концентрировали, растворяли в ~40 мл водного этанола (1:7) и обрабатывали 4.8 мл (62 ммоль) эпихлоргидрина. Выход аминокислоты (44) 3.7 г (44%), т. пл. 263-267°C (считая на исходный ацетамидомалоновый эфир). После перекристаллизации из водного этанола получили 3.2 г (38%) аминокислоты (44). Т. пл. 271-273°C. Спектр 1H ЯМР (D_2O), δ , м.д.: 1.65 м (6H, $3CH_2P$), 1.97 м (2H, CH_2C), 3.90 т (1H, CH). Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O), δ , м.д.: 28.6 д (J_{P-P} 66 Гц), 53.4 д (J_{P-P} 66 Гц). Найдено, %: C 26.41, 26.03; H 5.50, 5.78, N 4.96, 4.80. $C_6H_{15}NO_7P_2$. Вычислено, %: C 26.19; H 5.50, N 5.09.

3.1.5. Стирол в качестве непредельной компоненты синтеза фосфиновых кислот

несимметричного строения. Реакция Арбузова на втором этапе синтеза.

Бис(триметилсилиловый)эфир фенетилфосфонистой кислоты (47). Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 2.8 мл (0.024 моль) стирола и 6.2 мл (0.030 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали 5 часов при 120-130°C. Реакционную массу перегоняли, получили 6.5 г (87%) (47), т.кип. 105-110°C (0.7 мм рт.ст.), т. кип. лит. 77°C (0.06 мм рт.ст.) [178], спектр ЯМР ^{31}P (без растворителя), δ , м.д. : 161.7. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.) : 0.00 с (18H, $SiMe_3$); 2.05 м (2H, CH_2P); 2.90 м (2H, CH_2); 7.22 м (5H, Ph).

Метил-фенетилфосфиновая кислота (48), ЦГА-соль. Смесь 5.0 г (0.06 моль) гипофосфита аммония, 15.0 мл (0.08 моль) ГМДС и 7.0 мл (0.06 моль) стирола перемешивали при 120-130°C в течение 3 часа, реакционную массу охладили до 40°C, добавили 4.0 мл (0.10 моль) метила иодистого, перемешивали 2 часа при 40-50°C. Реакционную массу охладили, добавили 50 мл спирта, кипятили 30 мин., упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл бензола, мыли водой (2 × 10 мл). Бензольный экстракт упарили в вакууме, остаток растворили в 7 мл спирта, обработали 6.8 мл (0.060 моль) циклогексиламина, растворитель удалили в вакууме, остаток перекристаллизовали из смеси эфир-ацетон (8:3). Получили 8.3 г (49%) (48).

Таблица 11

Выходы, физико-химические характеристики, данные спектров ЯМР ^{31}P , ^1H и элементного анализа фенетилалкилфосфиновых кислот $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}$ (**48-55**)

N	R	Выход ^а , %	Т.пл., °С, (растворитель)	Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3) δ , м.д., J , Гц	Спектр ПМР (CDCl_3), δ , м.д.
48	Me	49 ^б	118-119 (эфир-ацетон, 8:3)	38.64	1.12 д (3H, CH_3 , $J_{\text{P-H}}$ 14.4 Гц), 1.44 м (10H, CH_2), 2.08м (2H, CH_2), 2.90м (3H, CH_2 и HCN), 7.25м (5H, Ph), 8.85 уш.с (3H, NH).
49	Oct	43	45-46 (вода-спирт, 1:1)	57.51	0.88т (3H, CH_3), 1.27м (10H, CH_2), 1.65м (4H, CH_2), 2.05м (2H, CH_2), 2.95м (2H, CH_2), 7.23м (5H, Ph), 12.50 с (1H, POH)
50	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	58	68-69 (ацетон)	58.99	0.90т (3H, CH_3), 1.28м (18H, CH_2), 1.65м (4H, CH_2), 2.06м (2H, CH_2), 2.97м (2H, CH_2), 7.25м (5H, Ph), 11.68 с (1H, POH)
51	PhCH_2	76 69 ^в	167-168 166-168 (спирт-гексан)	40.8 ^г	1.54м (2H, CH_2), 2.56м (2H, CH_2), 2.83д (2H, CH_2 , J 18 Гц), 6.97м (10H, Ph)
52	CH_2COOMe	89 61 ^в	117-118 117-118 (эфир)	47.50	2.34м (2H, CH_2), 3.05м (2H, CH_2), 3.05д (2H, CH_2 , J 20 Гц), 3.76с (3H, CH_3), 7.35м (5H, Ph), 9.39с (1H, POH)
53	CH_2COOH	80 ^д	154-155 (ацетон)	38.16 ^г	1.98м (2H, CH_2), 2.66д (2H, CH_2 , J 20 Гц), 2.88м (2H, CH_2), 7.33м (5H, Ph),
54	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_2$	66	123-125 (спирт)	34.96д, 51.66д $J_{\text{P-P}}$ 50 Гц	1.94м (4H, CH_2), 2.60м (2H, CH_2), 2.38м (2H, CH_2), 6.95м (5H, Ph), 7.26м (5H, Ph), 7.50м (5H, Ph), 12.08с (1H, POH)
55	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_3$	64	136-138 (спирт)	33.94д, 53.44д $J_{\text{P-P}}$ 2.0 Гц	1.90м (6H, CH_2), 2.41м (2H, CH_2), 2.84м (2H, CH_2), 7.18м (5H, Ph), 7.44м (5H, Ph), 7.70м (5H, Ph), 12.08с (1H, POH)

Продолжение таблицы 11

N	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	С	Н	Р		С	Н	Р
48	63.36 63.68	9.22 9.51	10.70 10.70	$C_{15}H_{26}NO_2P^e$	63.58	9.25	10.93
49	67.72 67.83	9.57 9.67	10.66 10.64	$C_{16}H_{27}O_2P$	68.06	9.64	10.97
50	71.11 70.82	10.30 10.19	9.30 9.05	$C_{20}H_{35}O_2P$	70.97	10.42	9.15
51	68.73 68.90	7.04 6.87	11.71 11.87	$C_{15}H_{17}O_2P$	69.22	6.59	11.91
52	54.85 54.38	6.38 6.25	12.99 12.86	$C_{11}H_{15}O_4P$	54.54	6.24	12.58
53	49.06 49.43	5.99 5.91	12.99 12.86	$C_{10}H_{13}O_4P \times H_2O$	48.78	6.14	12.58
54	66.56 66.28	5.90 5.78	15.32 15.40	$C_{22}H_{24}O_3P_2$	66.33	6.07	15.55
55	67.10 66.73	6.41 6.20	14.85 14.80	$C_{23}H_{26}O_3P_2$	66.98	6.36	15.02

Примечание:

а) Считая на гипофосфит аммония.

б) Соединение выделено и охарактеризовано в виде ЦГА соли.

в) Кислота получена методом Б, выход приведен в расчете на гипофосфит калия.

г) Спектры ЯМР ^{31}P и 1H сняты в D_2O при pH 9-10. д) Считая на (52).

е) Найдено, % : N 5.17, 5.23; Вычислено, % : N 4.94.

Октил-фенетилфосфиновая кислота (49). Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 2.8 мл (0.024 моль) стирола и 6.2 мл (0.030 моль) ГМДС перемешивали 3 часа при 120-130°C, добавили 4.2 мл (0.024 моль) октила бромистого и продолжали перемешивание еще 3 часа при 120-130°C. К охлажденной реакционной массе добавили 15 мл спирта, кипятили 0.5 часа. Спирт удалили в вакууме. Остаток растворили в 20 мл CHCl_3 и мыли водой (3 x 5мл). Хлороформный экстракт упарили, остаток перекристаллизовали из 50% водного спирта. Получили 2.9 г (43%) (49).

Додecil-фенетилфосфиновая кислота (50). Получена аналогично (49) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 6.2 мл (0.030 моль) ГМДС, 2.8 мл (0.024 моль) стирола, с последующим добавлением 5.8 мл (0.024 моль) додецила бромистого. Получили 4.7 г (58%) (50).

Бензил-фенетилфосфиновая кислота (51). А). Получена аналогично (49) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 6.2 мл (0.030 моль) ГМДС, 2.8 мл (0.024 моль) стирола, с последующим добавлением 2.8 мл (0.024 моль) бензила хлористого. Получили 4.7 г (76%) (51).

Б). Смесь 5.2 г (0.05 моль) гипофосфита калия, 17.0 мл (0.08 моль) ГМДС, 2.7 г (0.05 моль) аммония хлористого и 5.7 мл (0.05 моль) стирола перемешивали 4 часа при 120-130°C, к реакционной массе добавили 5.7 мл (0.05 моль) бензила хлористого, перемешивали при той же температуре 4 часа. Далее кислоту выделяли аналогично А). Получили 8.9 г (69%) (51).

(Метоксикарбонил)метил-фенетилфосфиновая кислота (52).

А). Получена аналогично (51) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 6.2 мл (0.030 моль) ГМДС, 2.8 мл (0.024 моль) стирола, с последующим добавлением 2.1 мл (0.024 моль) метилового эфира монохлоруксусной кислоты. Получили 5.2 г (89%) (52).

Б). Получена аналогично (51) взаимодействием 5.2 г (0.05 моль) гипофосфита калия, 17.0 мл (0.08 моль) ГМДС, 2.7 г (0.05 моль) аммония хлористого, 5.7 мл (0.05 моль) стирола, с последующим добавлением 4.4 мл (0.05 моль) метилового эфира монохлоруксусной кислоты. Получили 7.4 г (61 %) (52).

(Гидроксикарбонил)метил-фенетилфосфиновая кислота (53). 3.7 г (0.02 моль) кислоты (52) обработали раствором 2.6 г (0.05 моль) едкого кали в 20 мл воды, кипятили 1.5 часа, реакционную массу охладили, экстрагировали эфиром (2 x 5мл). Водный слой подкислили 6N HCl до pH 1 и экстрагировали CHCl_3 (50 мл), хлороформный экстракт мыли водой (2 x 10 мл), сушили над Na_2SO_4 , хлороформ удалили в вакууме, остаток перекристаллизовали из ацетона. Получили 2.9 г (80%) (53). Физико-химические характеристики, данные спектров ЯМР и элементного анализа приведены в таблице 11.

2-(Дифенилфосфинил)этил-фенетилфосфиновая кислота (54). Получена аналогично (50) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 6.2 мл (0.030 моль) ГМДС, 2.8 мл (0.024 моль) стирола, с последующим добавлением 7.4 г (0.024 моль) дифенил-2-бромэтилфосфиноксида, растворенного в 7 мл абсолютного хлороформа. Получили 6.3 г (66%) (54).

3-(Дифенилфосфинил)пропил-фенетилфосфиновая кислота (55). Получена аналогично (54) взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 6.2 мл (0.030 моль) ГМДС, 2.8 мл (0.024 моль) стирола, с последующим добавлением 7.8 г (0.024 моль) дифенил-3-бромпропилфосфиноксида, растворенного в 7 мл абсолютного хлороформа. Получили 6.3 г (64%) (55).

2.3.3.1. Симметричные α,ω -алкилен-бис(фосфиновые) кислоты.

1,1-[Бис(фенетил-гидроксифосфинил)]-метан (56). Смесь 3.0 г (0.04 моль) гипофосфита аммония, 12.5 мл (0.06 моль) ГМДС и 4.2 мл (0.04 моль) стирола перемешивали 3 часа при 120-130°C, добавили 1.3 мл (0.02 моль) бромистого метилена и перемешивали 7 часов при 120-130°C. К охлажденной реакционной массе добавили 10 мл спирта и кипятили 0.5 часа. Спирт удалили в вакууме, остаток растворили в 40 мл CHCl_3 и мыли водой (3 x 7 мл). Хлороформный экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель удалили в вакууме, остаток перекристаллизовали из спирта. Получили 2.3 г (36%) (56).

1,2-[Бис(фенетил-гидроксифосфинил)]-этан (57) получена аналогично (56) взаимодействием 3.0 г (0.04 моль) гипофосфита аммония, 12.5 мл (0.06 моль) ГМДС и 4.2 мл (0.04 моль) стирола при 120-130°C, с последующим добавлением 1.7 мл (0.02 моль) 1,2-дибромэтана и нагреванием реакционной массы с перемешиванием в течение 4 часов. Получили 3.2 г (57).

1,3-[Бис(фенетил-гидроксифосфинил)]-пропан (58) получена аналогично (57) взаимодействием 3.0 г (0.04 моль) гипофосфита аммония, 12.5 мл (0.06 моль) ГМДС и 4.2 мл (0.04 моль) стирола, с последующим добавлением 2.0 мл (0.02 моль) 1,3-дибромпропана. Получили 4.2 г (58).

1,4-[Бис(фенетил-гидроксифосфинил)]-бутан (59). получена аналогично (57) взаимодействием 3.0 г (0.04 моль) гипофосфита аммония, 12.0 мл (0.06 моль) ГМДС и 4.2 мл (0.04 моль) стирола, с последующим добавлением мл (0.02 моль) 1,4-дибромбутана. Получили 3.4 г (59).

Выходы, физико-химические характеристики, данные спектров ЯМР и элементного анализа для соединений (56)-(59) приведены в таблице 12

Таблица 12

Выходы, физико-химические характеристики,
ЯМР ^{31}P и ^1H спектры и данные элементного анализа
алкилен-бис(2-фенетилфосфиновых кислот)
 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (**56-59**).

N	n	Выход ^а , %	Т.пл., °С, (спирт)	Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , pH 7) δ , м.д.	Спектр ^1H ЯМР, (D_2O , pH 7), δ , м.д.
56	1	32	175-178	44.80	1.52м (2H,CH ₂), 1.74м (4H,CH ₂), 2.71м (4H,CH ₂), 7.22м (5H,Ph).
57	2	44	200-203	44.94	1.50м (4H,CH ₂), 1.74м (4H,CH ₂), 2.74м (4H,CH ₂), 7.25м (5H,Ph).
58	3	55	152-155	44.80	1.50м (6H,CH ₂), 1.76м (4H,CH ₂), 2.70м (4H,CH ₂), 7.05м (5H,Ph).
59	4	43	191-193	45.70 ^б	1.35м (8H,CH ₂), 1.72м (4H,CH ₂), 2.70м (4H,CH ₂), 7.11м (5H,Ph).

Продолжение таблицы 12

N	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	С	Н	Р		С	Н	Р
56	58.23 58.02	6.27 6.31	17.29 17.32	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}_2$	57.95	6.30	17.58
57	58.95 59.08	6.61 6.67	16.93 16.93	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}_2$	59.01	6.60	16.91
58	59.76 60.13	6.68 7.08	16.10 16.03	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{P}_2$	59.99	6.89	16.29
59	60.73 60.95	7.32 7.22	15.45 15.53	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{P}_2$	60.91	7.16	15.71

Примечание: а) Считая на гипофосфит аммония.

б) Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H сняты в D_2O при pH 10.

3.1.6. ω -Аминоалкил-фенетилфосфиновые кислоты.

Общая процедура синтеза ω -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот.

Смесь 0.036 моль гипофосфита аммония, 0.036 моль свежеперегнанного стирола и 0.072 моль гексаметилдисилазана перемешивали при кипении в течение 2 часов. Реакционную массу охладили и при 25-30°C в токе аргона в один прием добавили 0.030 моль соответствующего N-(ω -бромалкил)фталимида, образовавшуюся массу дополнительно перемешивали при кипении в течение 8-10 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и при интенсивном перемешивании медленно по каплям добавили 30-40 мл спирта и массу кипятили в течение 20-30 минут. Образовавшуюся массу фильтровали и маточный раствор упарили в вакууме, остаток распределили между 30 мл хлороформа и 10 мл 0.1 N водным раствором HCl. Органический слой промыли водой (2×10 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрированный в вакууме раствор фильтровали через небольшой объем (20-30мл) целита или смеси силикагеля и окиси алюминия (элюент – хлороформ), элюат упарили и дополнительно хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ : изопропанол 20 : 1) и выделили 2-фенетил- ω -(фталилимино)алкилфосфиновую кислоту (**60-63**). 2-(Фталилимино)этил- и 3-(фталилимино)пропил-2-фенетилфосфиновые кислоты **60** и **61** были выделены в чистом виде и охарактеризованы после дополнительной кристаллизации. 4-(Фталилимино)бутил-2-фенетилфосфиновая кислота **62** выделена в виде маслообразного вещества после фильтрации реакционной массы через слой целита и хроматографии на силикагеле.

2-(Фталилимино)этил-фенетилфосфиновая кислота **60**.

Выход 43% (считая на N-(2-бромэтил)фталимид). Т. пл. 118-121°C (эфир-спирт). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д.): 2.17 м (4H, $2CH_2P$), 2.94 м (2H, CH_2), 3.97 дт (2H, CH_2), 7.25 м (5H, Ph), 7.67 м (2H, Ph), 7.82 м (2H, Ph), 10.18с (1H, POOH, уширен.). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м. д.): 55.0 ($CDCl_3$), 42.6 ($D_2O+NaOD$, pH 10). Найдено, %: C 62.81; 62.67; H 5.31, 5.51; P 8.83, 8.71. $C_{18}H_{18}NO_4P$. Вычислено, %: C 62.97; H 5.28; P 9.02.

3-(Фталилимино)пропил-фенетилфосфиновая кислота **61**.

Выход 47% (считая на N-(3-бромпропил)фталимид). Т. пл. 112-113°C (спирт-эфир). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$: CCl_4 , 1:3, δ , м. д.): 1.58м (2H, CH_2), 1.83м (4H, $2CH_2P$), 2.78м (2H, CH_2), 3.63т (2H, CH_2N), 7.22м (5H, Ph), 7.80м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м. д.): 49.0 ($DMSO+CCl_4$, 1:3, δ , м. д.). Найдено, %: C 63.71; 63.77; H 5.75, 5.67; P 8.61, 8.73. $C_{19}H_{20}NO_4P$. Вычислено, %: C 63.86; H 5.64; P 8.67.

4-(Фталилимино)бутил-фенетилфосфиновая кислота **62**.

Выход 39% (считая на N-(4-бромбутил)фталимид), масло. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ , м. д.): 1.51м (2H, CH_2), 1.63м (2H, CH_2), 1.92м (4H, $2\text{CH}_2\text{P}$), 2.95м (2H, CH_2), 3.80т (2H, CH_2N), 7.22м (5H, Ph), 7.80м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 51.0. Найдено, %: C 64.88; 64.77; H 5.43, 5.57; P 8.45, 8.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 64.68; H 5.97; P 8.34.

Полученные соединения (**60-62**) подвергали кислотному гидролизу в 40-50 мл 8N HCl в течение 13÷15 часов, охлажденную реакционную массу экстрагировали 15-20 мл бензола, толуола или хлороформа, кислую водную фазу упарили и остаток хроматографировали на катионите (элюент – 0.5÷1.0N HCl). Фракции с положительной на нингидрин реакцией собрали, упарили и остаток кристаллизовали из смеси ацетон – 0.3÷0.5N HCl.

2-Аминоэтил-фенетилфосфиновая кислота **63**, гидрохлорид. Выход 83%, (считая на **60**).

Т. пл. 173-175°C (1N HCl : ацетон). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д.) : 1.95 м (4H, $2\text{CH}_2\text{P}$), 2.75 м (2H, CH_2), 3.07 м (2H, CH_2N), 7.21 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.) : 54.4. Найдено, %: C 47.77, 47.50; H 6.39, 6.43; P 12.31, 12.17. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{P} \times \text{HCl}$. Вычислено, %: C 48.11; H 6.86; P 12.41.

3-Аминопропил-фенетилфосфиновая кислота 64, гидрохлорид. Выход 78%, (считая на **61**). Т. пл. 169-171°C (0.5N HCl : ацетон). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$, δ , м. д.) : 0.95 м (4H, 2CH_2), 1.30 м (2H, CH_2), 1.98 м (2H, CH_2), 2.12 т (2H, CH_2N), 6.43 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$, δ , м. д.) : 58.5. Найдено, %: C 49.83, 49.94; H 7.30, 7.33; P 11.69, 11.61. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P} \times \text{HCl}$. Вычислено, %: C 50.10; H 7.26; P 11.75.

4-Аминобутил-фенетилфосфиновая кислота 65, гидрохлорид. Выход 29%, (считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 143-145°C (0.5N HCl : ацетон). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д.) : 0.8-1.10 м (6H, 3CH_2), 1.33 м (2H, CH_2), 2.05 м (2H, CH_2), 2.23т (2H, CH_2N), 6.25-6.45 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$, δ , м. д.) : 60.5. Найдено, %: C 51.93, 52.10; H 7.51, 7.53; P 11.09, 10.91. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P} \times \text{HCl}$. Вычислено, %: C 51.90; H 7.62; P 11.15.

3.1.6. Реакция Абрамова при образовании второй фосфор-углеродной связи в процессе синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения.

Синтез α -гидроксиалкилфосфиновых кислот.

а. Синтез α -гидроксиалкилфосфиновых кислот с использованием этилакрилата в качестве непредельной компоненты.

После перемешивания смеси 0.05 моля H_2POONH_4 и 0.06 моля $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ в течение 1.5 ч при 120°C и охлаждения в атмосфере аргона до 40°C к реакционной массе медленно по каплям добавили свежеперегнанный этилакрилат. Перемешивание при этой температуре продолжали еще в течение 1.5 ч, медленно по каплям добавили 0.05 моля соответствующего альдегида или кетона в 3÷5 мл абсолютного бензола или хлороформа и смесь дополнительно перемешивали при $50\text{--}80^\circ\text{C}$ в течение 2÷3 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной массе медленно по каплям добавили 20 мл спирта, смесь кипятили 15 минут и упарили в вакууме. Остаток растворили в 50÷70 мл хлороформа и промыли водой (2×10 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Маслообразный остаток кристаллизовали из эфира, перекристаллизовывали из эфира или из смеси эфир-ацетон или эфир-спирт. Выходы α -гидроксиалкилфосфиновых кислот (67-72) составили 43-57% (считая на H_2POONH_4).

Для подтверждения схемы реакции **бис(триметилсилиловый) эфир 2-(этоксикарбонил)этилфосфонистой кислоты 66** был предварительно выделен вакуумной перегонкой и охарактеризован. Т. кип. $117\text{--}120^\circ\text{C}$ (1 мм. рт. ст.). Спектр ПМР (без растворителя) δ , м.д.: 0.00 с (18 H, OSiMe_3); 1.16 т (3H, CH_3) 1.55 м (2H, CH_2P), 2.33 м (2H, CH_2), 4.07 к (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{31}P (без растворителя) δ , м. д.: 157.1.

α -Гидрокси-бензил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 67.

Выход 43 %. Т. пл. $111\text{--}113^\circ\text{C}$ (эфир-спирт). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : CCl_4 1:3, δ , м. д.) : 1.25 т (3H, CH_3), 1.83 м (2H, CH_2), 2.42 м (2H, CH_2), 4.07 к (2H, CH_2O), 4.75 д (1H, CH, J_{PH} 11 Гц), 7.25 м (3H, Ph), 7.45 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 : CCl_4 1:3, δ , м. д.): 45.4. Найдено, %: C 52.67; 52.49; H 6.47, 6.41; P 10.87, 11.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: C 52.94; H 6.29; P 11.38.

1-Гидрокси-1-метил-этил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 68.

Выход 57%. Т. пл. $101\text{--}103^\circ\text{C}$ (эфир). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) : 1.25 т (3H, CH_3), 1.38 д (6H, 2CH_3 , J_{PH} 14 Гц), 2.10 м (2H, CH_2), 2.63 м (2H, CH_2), 4.13 к (2H, CH_2O). Спектр ЯМР

^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 52.0. Найдено, %: С 43.05; 42.91; Н 7.59, 7.50; Р 13.70, 13.73. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 42.86; Н 7.64; Р 13.82.

1-Гидрокси-1-фенил-этил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 69.

Выход 47%. Т. пл. 105-107°C (эфир-ацетон). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) : 1.22 т (3H, CH_3), 1.75 д (3H, CH_3 , J_{PH} 14 Гц), 1.86 м (2H, CH_2), 2.35 м (2H, CH_2), 4.08 к (2H, CH_2), 7.32 м (3H), 7.60 м (2H) (Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 51.4.

1-Гидрокси-1,1-дифенил-метил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 70.

Выход 53%. Т. пл. 128-129°C (эфир). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) : 1.19т (3H, CH_3), 1.95 м (2H, CH_2), 2.36 м (2H, CH_2), 4.05 к (2H, CH_2), 7.28 м (6H), 7.71 м (4H) (2Ph) Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 50.0. Найдено, %: С 62.25; 62.15; Н 5.93, 6.02; Р 8.61, 8.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 62.07; Н 6.08; Р 8.89.

α -Гидрокси-р-(метокси)бензил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 71.

Выход 51%. Т. пл. 141-143°C (эфир-спирт). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) : 1.25 т (3H, CH_3), 2.05 м (2H, CH_2), 2.55 м (2H, CH_2), 3.77 с (3H, CH_3O), 4.13 к (2H, CH_2O), 4.85 д (1H, CH , J_{PH} 10 Гц), 6.90 с (1H, Ph), 6.92 с (1H, Ph), 7.38 с (1H, Ph), 7.40 с (1H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 48.0. Найдено, %: С 51.95; 52.09; Н 6.59, 6.50; Р 9.90, 9.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 51.66; Н 6.34; Р 10.25.

α -Гидрокси-р-(диметиламино)бензил-2-(этоксикарбонил)этилфосфиновая кислота 72.

Выход 43%. Т. пл. 133-135°C (эфир). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) : 1.20 т (3H, CH_3), 1.81 м (2H, CH_2), 2.45 м (2H, CH_2), 2.88 с (6H, $2\text{CH}_3\text{N}$), 4.10 к (2H, CH_2O), 4.75 д (1H, CH , J_{PH} 13.5 Гц), 6.88 с (1H, Ph), 6.90с (1H, Ph), 7.39 с (1H, Ph), 7.41 с (1H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 39.0. Найдено, %: С 52.95; 53.09; Н 7.19, 7.20; Р 9.90, 9.83. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 53.33; Н 7.03; Р 9.82.

б. Синтез α -гидроксиалкилфосфиновых кислот с использованием стирола в качестве непердельной компоненты.

Смесь 0.05 моля H_2POONH_4 , 0.08 моля $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ и 0.05 моля стирола перемешивали в течение 2 ч в атмосфере аргона при 120÷130°C. Реакционную массу охладили в токе аргона до 50°C, медленно по каплям добавили 0.05 моля соответствующего карбонильного соединения в 3÷5 мл абсолютного бензола и продолжали перемешивание смеси еще в течение 3 часов при 50-80°C. Далее алкоголиз и выделение соединений (**73-76**) проводили аналогично методике

синтеза кислот (**67-72**). Выходы α -гидроксиалкилфосфиновых кислот (**73-76**) составили 53-73% (считая на H_2POONH_4).

Бис(триметилсилиловый)эфир фенотилфосфонистой кислоты (**47**) *in situ*, взаимодействующий с карбонильной компонентой был охарактеризован нами выше.

1-Гидрокси-1-метил-этил-фенетилфосфиновая кислота 73.

Выход 53%. Т. пл. 153-155°C (эфир). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 1.40 д (6H, 2CH_3 , J_{PH} 13.3 Гц), 2.08 м (2H, CH_2), 2.94 м {2H, CH_2 }, 7.23 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 54.7. Найдено, %: C 57.76; 58.05; H 8.06, 7.59; P 13.41, 13.37. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 57.89; H 7.51; P 13.57.

1-Гидрокси-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота 74.

Выход 67%. Т. пл. 123-125°C (эфир). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 1.10 д (6H, 2CH_3 , J_{HH} 7.0 Гц), 2.12 м {3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}(\text{Me}_2)$ }, 2.92 дт (2H, CH_2), 3.50 дд (1H, J_{PH} 7.0 Гц), 7.23 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 52.6. Найдено, %: C 57.11; 56.85; H 8.06, 8.39; P 12.11, 12.01. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 57.36; H 8.02; P 12.33.

α -Гидрокси-бензил-фенетилфосфиновая кислота 75.

Выход 70%. Т. пл. 143-145°C (гексан-ацетон). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) 1.95м (2H, CH_2), 2.80м (2H, CH_2), 4.90д (1H, CH, J_{PH} 11.0 Гц), 7.20м (10H, 2Ph) Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 46.0. Найдено, %: C 62.87; 63.03; H 6.53, 6.57; P 10.51, 10.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 63.15; H 6.36; P 10.86.

α -Гидрокси-(p-метокси)бензил-фенетилфосфиновая кислота 76.

Выход 73%. Т. пл. 173-174°C (гексан-ацетон). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6:\text{CCl}_4$ 1:3, δ , м.д.): 1.87 м (2H, CH_2), 2.77 м (2H, CH_2), 3.75 м (3H, CH_3O), 4.70 д (1H, CH, J_{PH} 11 Гц), 6.83 д (2H, Ph), 7.15 м (5H, Ph), 7.35 д (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6:\text{CCl}_4$ 1:3, δ , м.д.): 46.5. Найдено, %: C 62.47, 62.44; H 6.43, 6.31; P 9.90, 9.67. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 62.74; H 6.25; P 10.11.

2.3.6. Синтез α -аминоалкилфосфиновых кислот. Шиффовы основания в качестве непередельной компоненты синтеза.

Общая процедура синтеза 1-(N-бензиламино)алкил- и

1-(N-дифенилметиламино)алкил-фенетилфосфиновых кислот (77-82).

Используемые в синтезе кислот (VII) шиффовы основания на основе бензиламина и дифенилметиламина были предварительно получены по следующей общей методике.

К раствору 0.1 моля бензиламина или дифенилметиламина в 70 мл бензола добавили 0.1 моля соответствующего альдегида, реакционную массу перемешивали в течение часа, добавили

безводный сульфат натрия и образовавшуюся смесь оставили на ночь. Сульфат отфильтровали, фильтрат тщательно упарили в вакууме. Остаток согласно данным ^1H ЯМР представлял собой соответствующее шиффово основание и был использован для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

Смесь 1.5 г (18.2 ммоль) гипофосфита аммония и 1.9 г (18.2 ммоль) стирола в 8.1 мл (36.4 ммоль) гексаметилдисилазана перемешивали при кипении смеси в течение 3 часов и затем медленно по каплям добавили 18.2 ммоль соответствующего шиффова основания. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 6-9 часов. Наблюдение за ходом реакции осуществляли с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. К охлажденной до комнатной температуры смеси при перемешивании медленно по каплям добавили 5-10 мл воды. Выпавший кристаллический продукт отделили фильтрацией, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между 40 мл хлороформа и 10 мл воды. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира, соединили с основной массой первоначально выделенного кристаллического продукта и после перекристаллизации из изопропанола получили соответствующую 1-(N-бензил)амино-алкил-фенетилфосфиновую кислоту (**77-81**). 1-(N-Дифенилметиламино)алкил-фенетилфосфиновые кислоты (**16.1**) *обычно не выделяли* в индивидуальном виде, исключение составляет кислота (**82**) ($\text{R}=\text{i-Pr}$), которая была выделена и охарактеризована (см. ниже). Органическую и водную фазы разделили, хлороформный раствор упарили и остаток подвергали кислотному гидролизу в течение 15-17 часов с использованием концентрированных соляной или бромистоводородной кислот, реакционную массу упарили в вакууме, остаток растворили в водном спирте и обработали избытком окиси пропилен с последующим выделением и кристаллизацией целевых аминокислот (**83-87**). Константы α -аминоалкил фенетилфосфиновых кислот (**83-87**) соответствовали данным для этих соединений, полученных гидрированием N-бензил производных (**77-81**). Общий выход аминокислот (**83-87**), полученных путем гидрирования выделенных в индивидуальном виде N-(бензил)- α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (**77-81**) был немного выше (23-37%) или сравним с общим выходом аминфосфиновых кислот (**83-87**) (17-29%), полученных путем кислотного гидролиза N-(дифенилметил)- α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (**16.1**) (схема 16), без выделения последних из реакционной массы, считая на исходный гипофосфит аммония.

Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные N-(бензил)- α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (77-81**).**

(N-бензиламино)метил-фенетилфосфиновая кислота **77.**

Выход 62.0%. Т. пл. 200-203°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ , м.д.): 2.10 м (2H, CH_2P), 2.75 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.18 д (2H, PCH_2NH , $^2J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц), 4.19 с (уширен.) (2H, CH_2NH), 7.10-7.55 м

(10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 28.3, 32.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 52.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.9 Гц), 54.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 127.5 (2C), 129.2 (2C), 129.7 (2C), 130.2, 130.4, 131.5, 132.9 (2C), 141.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d^6$): δ_{P} 38.7 м.д. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD): δ_{P} 42.5 м.д. Найдено, %: С 66.17, 66.29; Н 7.05, 7.11; Р 10.57, 10.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 66.42; Н 6.97; Р 10.71.

1-(N-бензиламино)этил-фенетилфосфиновая кислота 78.

Выход 47.8%, *53.8%. Т. пл. 209-211°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}\sim 10$), δ , м.д.: 1.15 дд (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 10.0 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 15.2 Гц), 1.72 м (2H, CH_2P), 2.60 м (3H, CHP , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.72 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц) (2H, CH_2N), 7.10-7.40 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$), δ , м.д.: 1.37 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 13.3 Гц), 1.81 м (2H, CH_2P), 2.80 м (3H, $\text{CHP} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.18 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 12.9 Гц) (2H, CH_2NH), 7.05-7.30 м (5H, Ph), 7.35-7.50 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^1H $\{\text{CD}_3\text{OD}+\text{CF}_3\text{COOH}$ (капля), δ , м.д.): 1.53 дд (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 14.8 Гц), 2.18 м (2H, CH_2P), 2.91 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.35 м (1H, CHP), 4.39 м (2H, CH_2NH), 7.1-7.35 м (5H, Ph), 7.4-7.6 м (5H, Ph'). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 33.0. Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м.д.): 32.8. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}\sim 10$, δ , м.д.): 44.1. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 11.9, 28.6 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 31.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.5 Гц), 49.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 51.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 85.3 Гц), 126.5, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 129.7 (2C), 130.0, 130.2 (2C), 131.2, 142.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц). Найдено, %: С 67.13, 67.17; Н 7.37, 7.41; Р 10.03, 9.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 67.31; Н 7.31; Р 10.21.

1-(N-бензиламино)-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота 79.

Выход 41.4%, *53.7%. Т. пл. 131-134°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}=9\div 10$, δ , м.д.): 0.85 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 4.5 Гц), 1.63 м (2H, CH_2P), 2.02 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.35 м (1H, CHP), 2.58 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.65 м (2H, CH_2NH), 7.05-7.35 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.08 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 1.18 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 1.88 м (2H, CH_2P), 2.30 м (1H, CH), 2.74 м (3H, CHP , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.35 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 12.7 Гц) (2H, CH_2NH), 7.05-7.65 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 32.8. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, $\text{pH}\sim 10$, δ , м.д.): 41.7. Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 19.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 20.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 28.4, 29.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 35.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.5 Гц), 49.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 52.2, 63.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 82.0 Гц), 127.1, 129.2 (2C), 129.5 (2C), 130.3 (2C), 130.8, 131.3 (2C), 132.7, 143.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц). Найдено, %: С 68.67, 68.57; Н 8.03, 7.97; Р 9.17, 9.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 68.86; Н 7.91; Р 9.35.

1-(N-бензиламино)-3-метил-бутил-фенетилфосфиновая кислота 80.

Выход 41.3%, *46.6%. Т. пл. 189-191°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, $\text{pH}\sim 10$, δ , м.д.): 0.68 д (3H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 0.81 д (3H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 1.38 м (2H, CHCH_2CH), 1.58 м (1H, CHCH_3), 1.76 м (2H, CH_2P), 2.53 м (1H, CHP), 2.69 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.72 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2

Гц) (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$), 7.10-7.35 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 5:1, δ , м.д.): 0.77 д (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 0.84 д (2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 1.68 м (3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CHCH}_3}$), 1.82 м (2H, CH_2P), 2.77 м (3H, $\text{CHP} + \underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 4.27 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.0 Гц) (2H, CH_2NH), 7.1-7.55 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 22.5, 22.6, 26.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 29.1, 33.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.1 Гц), 37.3, 50.9, 54.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 83.8 Гц), 126.8, 128.8 (2C), 129.3 (2C), 130.1 (2C), 130.4, 130.9 (2C), 132.1, 143.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH~10, δ , м.д.): 44.6. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 33.3. Найдено, %: C 69.33, 69.41; H 8.03, 8.04; P 9.03, 8.95. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 69.54; H 8.17; P 8.97.

α -(N-бензиламино)бензил-фенетилфосфиновая кислота 81.

Выход 43.7%, * 55.3%. Т. пл. 201-203°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$, δ , м.д.): 1.60 м (2H, CH_2P), 2.67 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 3.93 д (1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 9.6 Гц), 3.98 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 14.3 Гц) (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$), 7.05-7.40 м (15H, 3Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH=9-10, δ , м.д.): 1.72 м (2H, CH_2P), 2.43 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 3.35 (AB система, $^2J_{\text{HH}}$ 13.2 Гц) (2H, CH_2N), 3.58 д (1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 14.4 Гц), 7.00-7.40 м (15H, 3Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 28.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 4.0 Гц), 30.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.7 Гц), 51.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 60.9 ($^1J_{\text{PC}}$ 89.7 Гц), 127.5, 129.0 (2C), 129.3 (2C), 129.6 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 130.6 (2C), 130.7, 130.8 (2C), 131.1, 131.6 (2C). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 33.1. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH=9-10, δ , м.д.): 39.3. Найдено, %: C 72.11, 72.05; H 6.85, 6.81; P 8.42, 8.51. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 72.31; H 6.62; P 8.48.

Продукт присоединения силилфенетилфосфонита к шиффову основанию, полученному из дифенилметиламина и изобутиральдегида, после алкоголиза (**82**, R = i-Pr) был выделен в индивидуальном виде кристаллизацией из эфира с последующей перекристаллизацией из смеси эфир/спирт.

1-(N-Дифенилметил)амино-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота (82, R=i-Pr). Выход 32.6%. Т. пл. 90-92°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.07 д (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.15 д (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 2.03 м (2 H, CH_2P), 2.38 м (1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 2.65 дд (1H, CHP , $^3J_{\text{HH}}$ 4.8 Гц, $^2J_{\text{PH}}$ 9.7 Гц), 2.80 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}}$), 5.36 с (1H, $\underline{\text{CHPh}_2}$), 6.86 с (уширен.) (1H, NH), 7.1-7.55 м (18H, 3Ph+OH+НОН). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 51.9. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 19.2, 21.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 27.9 (2C, уширен.), 31.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.6 Гц), 58.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.6 Гц), 65.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 126.1, 127.8 (2C), 127.9, 128.1, 128.5, 128.7, 128.8, 141.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 26.4 Гц). Найдено, %: C 70.34, 70.28; H 7.75, 7.65; P 7.03, 7.13. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{P} \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 70.57; H 7.58; P 7.28.

**Синтез аминокислот (83-87) гидрированием N-(бензил)- α -аминоалкил-
фенетилфосфиновых кислот (77-81).**

Раствор 2 ммоль 1-(N-бензиламино)алкил-фенетилфосфиновой кислоты (77-81), 5 ммоль формиата аммония и суспензию 0.5 г 5% или 10% палладия на угле перемешивали в 5-7 мл спирта при комнатной температуре. Степень превращения контролировали с помощью методов ТСХ и ^1H , ^{31}P ЯМР спектроскопии. Катализатор удалили фильтрацией через слой целита и фильтрат упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси спирт/эфир и перекристаллизовали из водного спирта.

Выделенные аминокислоты представляют собой белые кристаллические порошки с характерной высокой точкой плавления (с разложением). Выходы аминокислот (83-87) составляют 52-71%, считая на исходную (N-бензил)-аминозамещенную фосфиновую кислоту (77-81).

**Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные α -аминоалкил-
фенетилфосфиновых кислот (83-87).**

Аминометил-фенетилфосфиновая кислота 83.

Выход 52.3%. Т. пл. 279-281°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 1.88 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.85 д (2H, PCH_2NH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц), 7.10-7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 36.2. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 27.5, 30.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 95.1 Гц), 37.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.3 Гц), 126.4, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 141.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.6 Гц). Найдено, %: C 54.11, 54.03; H 7.17, 7.23; P 15.41, 15.34. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 54.27, H 7.08, P 15.55.

1-Амино-этил-фенетилфосфиновая кислота 84.

Выход 61.9%. Т. пл. 244-246 °C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 1.37 дд (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 2.00 м (2H, CH_2P), 2.84 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.28 м (1H, CHP), 7.2-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 40.2. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 12.0, 26.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 28.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.8 Гц), 44.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 126.1, 127.7 (2C), 128.4 (2C), 140.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 14.4 Гц). Найдено, %: C 56.19, 56.13; H 7.51, 7.61; P 14.44, 14.31. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 56.33, H 7.56, P 14.53.

1-Амино-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота 85.

Выход 71.0%. Т. пл. 192-194 °C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 1.01 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 1.03 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 2.01 м (2H, CH_2P), 2.20 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.87 м (3H, CHP , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 7.15-7.4 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 39.2. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 17.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 19.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 26.3, 26.7 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 30.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц), 54.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц), 126.1, 127.8 (2C), 128.4 (2C), 140.6 ($^3J_{\text{PC}}$ 14.4 Гц). Найдено, %: C 59.67, 59.53; H 8.23, 8.19; P 12.73, 12.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 59.74, H 8.36, P 12.84.

1-Амино-3-метил-бутил-фенетилфосфиновая кислота 86.

Выход 57.3%. Т. пл. 225-226 °С. Спектр ЯМР ^1H (D_2O ; δ , м. д.): 0.80 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 0.88 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 1.57 м (3H, CH_2CH), 1.98 м (2H, CH_2P), 2.81 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 3.12 м (1H, CHP), 7.15-7.4 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 39.9. Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.): 20.0, 22.1, 23.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.2 Гц), 26.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 27.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.4 Гц), 35.5, 47.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 94.4 Гц), 126.6, 128.1 (2C), 128.8 (2C), 140.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 12.8 Гц). Найдено, %: C 60.91, 60.97; H 8.77, 8.71; P 12.01, 12.05. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 61.16, H 8.69, P 12.13.

 α -(Амино)бензил-фенетилфосфиновая кислота 87.

Выход 68.4%. Т. пл. 221-223 °С. Спектр ЯМР ^1H {DMSO- d_6 + CF_3COOH (капля); δ , м. д.}: 1.92 м (2H, CH_2P), 2.65 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 4.63 д (1H, CH , $^2J_{\text{PH}}$ 12.4 Гц), 7.05-7.30 м (5H, Ph), 7.35-7.55 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P {DMSO- d_6 + CF_3COOH (капля), δ , м. д.}: 39.8. Спектр ЯМР ^{13}C { CD_3OD : D_2O = 9:1,+DCI (капля), δ , м. д.}: 28.5 ($^2J_{\text{PC}}$ 4.0 Гц), 30.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.8 Гц), 54.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.6 Гц), 127.4, 129.0, 129.6 (2C), 130.3 (2C), 130.6, 130.8, 131.1, 131.6, 132.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 141.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.7 Гц). Найдено, %: C 65.34, 65.21; H 6.65, 6.73; P 11.13, 11.09. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 65.45, H 6.59, P 11.25.

**Общая процедура синтеза 2-R-замещенных 2-гидроксикарбонилэтил-
аминометилфосфиновых кислот (88-90).**

α -R-замещенный акрилат (0.11 моль) медленно по каплям добавили к предварительно охлажденному в токе аргона до комнатной температуры бис(триметилсилил)гипофосфиту (1.1) *in situ*, легко образующемуся из аммоний гипофосфита (0.10 моль) и гексаметилдисилазана (0.15 моль) и образовавшуюся смесь перемешивали при 40°C в течение 2-3 часов (до исчезновения сигнала бис(триметилсилил)гипофосфита (1.1) (δ_{P} 142 ppm) в спектре ^{31}P ЯМР реакционной массы). N-Тритилметанимин (0.09 моль) в 20 мл абсолютного толуола добавили к предварительно охлажденной до комнатной температуры в токе аргона реакционной массе, которую медленно нагревали до кипения и затем перемешивали при кипении в течение 5-7 часов. Смесь упарили в вакууме, остаток растворили в 30-50 мл хлороформа или эфира и к раствору медленно по каплям добавили 100 мл 1N HCl, образовавшуюся массу энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 часов и затем разделили образовавшиеся слои. Кислый водный слой промыли 30 мл эфира и упарили в вакууме. Остаток согласно данным ^{31}P ЯМР представлял собой смесь целевой аминометилфосфиновой кислоты-эфира (**17.3**) (δ_{P} 36-37 м.д.) (~80%), образующейся после мягкого кислотного снятия N-триметилной защиты в продукте присоединения (**17.2**), бис(2-замещенной 2-алкилоксикарбонилэтил)фосфиновой кислоты симметричного строения (δ_{P} 45-50 м.д.) (~10%)

(побочный продукт двойного присоединения гипофосфита (1.1) *in situ* к молекуле акрилата), непрореагировавшей фосфонистой кислоты (δ_r 28-35 м.д.) (~10%) (образовавшейся в результате алкоголиза силилового эфира **17.1**). Остаток кипятили с 6-8N HCl в течение 5 часов, охлажденную реакционную смесь промыли хлороформом и упарили в вакууме. Остаток соупарили с водой и хроматографировали на катионите (Dowex 50W(H⁺)) (элюент - вода, 0.5÷0.7N HCl). Положительные на нингидрин фракции собирали и упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси ацетон – 0.5N HCl, выделяя аминокислоту **88** в виде гидрохлорида. Обработка остатка избытком пропиленоксида в растворе водного спирта позволила выделить аминокислоты **89** и **90** в свободном виде.

2-Гидроксикарбонилэтил-аминометилфосфиновая кислота (**88**).

Выход 31% (гидрохлорид); т. пл. 132-135°C. ¹H ЯМР (D₂O, δ , м. д.): 1.90 (дт, 2H, ²J_{PH} 14.4 Гц), 2.55 (дт, 2H, ²J_{PH} 13.6 Гц), 3.07 (д, 2H, ²J_{PH} 10.2 Гц). ¹³C ЯМР (D₂O, δ , м. д.): 23.90 (д, PCH₂C, ¹J_{PC} 97.28 Гц), 26.75 (д, CCH₂CO, ²J_{PC} 3.62 Гц), 37.23 (д, PCH₂N, ¹J_{PC} 93.81 Гц), 176.95 (д, CO, ³J_{PC} 13.53 Гц). ³¹P NMR (D₂O, pH ~ 1, δ , м. д.): 37.5. Найдено, %: C 23.48, 23.37; H 5.43, 5.38; P 15.13, 15.38. C₄H₁₀NO₄P×HCl. Вычислено, %: C 23.60; H 5.45, P 15.22.

2-Гидроксикарбонил-4-метиламил-аминометилфосфиновая кислота (**89**).

Выход (44%), т. пл. 222-224°C (с разл.). ¹H ЯМР (D₂O+DCl, δ , м. д.): 0.64 (д, 3H, ³J_{HH} 6.4 Гц), 0.70 (д, 3H, ³J_{HH} 6.4 Гц), 1.21 (м, 1H), 1.37 (м, 2H), 1.75-2.15 (м, 2H), 2.61 (м, 1H), 3.07 (д, 2H, ²J_{PH} 10.0 Гц). ¹³C ЯМР (D₂O, δ , м. д.): 21.57 (с, CH₃), 22.13 (с, CH₃), 25.54 {с, CH(CH₃)}, 30.82 (д, PCH₂C, ¹J_{PC} 95.57 Гц), 37.47 (д, PCH₂N, ¹J_{PC} 94.36 Гц), 37.68 (д, CHCO, ²J_{PC} 4.38 Гц), 42.81 (д, CHCH₂CH, ²J_{PC} 12.37 Гц), 176.84 (д, CO, ³J_{PC} 4.97 Гц). ³¹P NMR (D₂O+DCl, pH ~ 1, δ , м. д.): 40.9. Найдено, %: C 42.89, 42.83; H 8.19, 8.23; N 6.17, 6.23; P 13.67, 13.61. C₈H₁₈NO₄P. Вычислено, %: C 43.05, H 8.13, N 6.28, P 13.88.

2,4-Бис(гидроксикарбонил)бутил-аминометилфосфиновая кислота (**90**).

Выход {3:1 EtOH сольват} (41%); т. пл. 165-168°C. ¹H ЯМР (D₂O+DCl, δ , м.д.): 1.20 (т, 3/3H), 1.75-2.30 (м, 2H+2H), 2.48 (т, 2H), 2.77 (с, ушир., 1H), 3.08 (д, 2H, ²J_{PH} 9.9 Гц), 3.48 (д, 2/3H). ¹³C ЯМР (D₂O, δ , м. д.): 17.12 (с, CH₃), 28.99 (д, CCH₂CH, ¹J_{PC} 12.07 Гц), 31.86 (с, CH₂CO), 32.42 (д, PCH₂CH, ¹J_{PC} 96.07 Гц), 38.34 (д, PCH₂N, ¹J_{PC} 90.54 Гц), 40.06 (д, CHCO, ²J_{PC} 2.75 Гц), 57.75 (с, CH₂O), 178.33 (с, COCH₂), 180.23 (д, ³J_{PC} 5.95 Гц, COCH). ³¹P ЯМР (D₂O+DCl, pH ~ 1, δ , м. д.): 31.4. Найдено, %: C 36.07, 35.91; H 6.29, 6.11; N 5.37, 5.33; P 12.07, 11.93. C₇H₁₄NO₆P×1/3C₂H₅OH. Вычислено, %: C 36.18, H 6.34, N 5.50, P 12.17.

Синтез соответствующих (N-бензил)аминометил- (**18.1**, $Z=CH_2Ph$) и (N-дифенилметил)аминометил- (**18.2**, $Z=CHPh_2$) фенетилфосфиновых кислот был осуществлен с использованием соответствующих иминиевых тримеров – 1,3,5-трис(бензил)- и 1,3,5-трис(дифенилметил)-гексагидро-s-триазины (**18.3**) (схема 18) в соответствии с аналогичной методикой синтеза N-замещенных аминоксифиновых кислот **77-82**, представленной выше. Синтез триазинов **18.3** был предварительно осуществлен из формалина и соответствующих аминов с добавлением небольших количеств гидроксида калия в качестве катализатора. Последующее гидрирование кислоты **18.1** ($Z=CH_2Ph$) или гидролиз кислоты **18.2** ($Z=CHPh_2$) приводит к целевой аминокислоте **83**.

3.1.7. Реакция Кабачника-Филдса при образовании второй фосфор-углеродной связи в процессе синтеза фосфиновых кислот несимметричного строения.

2.3.7.1. Силилфосфониты *in situ* в трехкомпонентной реакции Кабачника-Филдса.

2-Гидроксикарбонилэтил- α -(N-бензиламино)бензилфосфиновая кислота (**91**).

Смесь 1.0 г (0.012 моль) гипофосфита аммония и 5.0 мл (0.024 моль) ГМДС перемешивали в течение 1.5 часа при 120°C. К охлажденной в токе аргона до комнатной температуры реакционной массе медленно, по каплям добавили 1.3 мл (0.012 моль) этилакрилата, смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов и добавили 1.3 мл (0.012 моль) бензиламина и затем 1.2 мл (0.012 моль) бензальдегида. Температура реакционной массы самопроизвольно поднялась до 90°C, после чего смесь дополнительно перемешивали при 110-120°C в течение 3 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной массе медленно, по каплям добавили 15 мл спирта и смесь упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлористого метилена и промыли водой (2×15 мл). Органическую фазу высушили над сульфатом магния, раствор концентрировали и пропустили через слой целита, элюат упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из эфира. Для дополнительной очистки аминокислоту растворили в минимальном количестве воды и хроматографировали на катионите Диасорб-Сульфо (H^+) (слабокислый). Водный элюат упарили в вакууме, остаток кристаллизовали из смеси спирт - эфир и выделили 1.3 г (31%) (считая на гипофосфит аммония) **2-(этоксикарбонил)этил- α -(N-бензиламино)бензилфосфиновой кислоты (**92**)**. Т. пл. 131-134°C. Спектр 1H ЯМР (CD_3OD), δ , м. д.: 1.20 т (3H, CH_3), 1.75 м (2H, CH_2), 2.38 м (2H, CH_2), 4.04 с (ушир.) (2H, CH_2), 4.08 к (2H, CH_2O), 4.70 д (1H, CH, $^2J_{PH}$ 13 Гц), 7.40 м (10H, 2Ph). Спектр ^{31}P ЯМР (δ , м. д.): 37.1 (CD_3OD), 50.1 ($D_2O + DCl$).

Смесь 0.9 г кислоты **92** и 10 мл 8N HCl кипятили в течение 8 часов, упарили в вакууме, остаток растворили в смеси вода-спирт-эфир (1:3:1), обработали 1 мл окиси пропилен и выделили 0.7 г (84%) 2-(гидроксикарбонил)этил- α -(N-бензиламино)бензилфосфиновой кислоты **91** (считая на эфир **92**). Т. пл. 163-166°C. Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$), δ , м. д.: 1.12 м (2H, CH_2), 1.50 м (2H, CH_2), 3.28 д (1H, CH, один из CH_2Ph), 3.45 д (1H, CH, один из CH_2Ph), 3.72 д (1H, CH, $^2J_{\text{PH}}$ 11 Гц), 6.50 м (10H, 2Ph). Спектр ^{31}P ЯМР, δ , м. д.: 41.8 ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$). Найдено, %: C 61.45, 61.48; H 5.87, 5.78; P 9.31, 9.43. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 61.26; H 6.05; P 9.29.

1-(N-Бензиламино)-2-метил-пропил-фенетилфосфиновая кислота **93**.

Смесь 1.0 г (0.012 моль) гипофосфита аммония, 1.4 г стирола и 5.0 мл (0.024 моль) ГМДС перемешивали в течение 2 часа при 120°C. К охлажденной в слабом токе аргона до 50°C реакционной массе добавили 1.3 мл (0.012 моль) бензиламина и затем 1.1 мл (0.012 моль) изомасляного альдегида. Температура смеси самопроизвольно поднялась до 80°C, после чего реакционную массу перемешивали при 90-100°C в течение 3 часов. К охлажденной до комнатной температуры смеси медленно, по каплям добавили 15 мл спирта и образовавшуюся массу упарили в вакууме. Остаток распределили между 50 мл хлороформа и 15 мл воды, водную фазу дополнительно экстрагировали 50 мл хлороформа. Суммарную органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток растворили в минимальном количестве спирта и пропустили через слой целита (элюент – спирт). Элюат упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из ацетона. Для дополнительной очистки аминокислоту растворили в 5 мл 1N HCl, упарили в вакууме и соупарили с водой. Концентрированный раствор гидрохлорида аминокислоты нанесли на колонку с катионитом Диасорб-Сульфо (H^+) (слабокислый) и хроматографировали, используя в качестве элюента воду и затем 0.5 N HCl. Кислый элюат упарили в вакууме, остаток растворили в водном спирте (1:3), обработали 1 мл окиси пропилен и выделили 1.2 г целевой кислоты **93** (30%, считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 115-118°C. Спектр ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH ~ 10), δ , м. д.: 0.88 д. (уширен.) (6H, 2CH_3), 1.62 м (2H, CH_2), 2.02 м (1H, CH), 2.37 д (1H, CHP, J_{PH} 10.0 Гц), 3.70 с (уширен.) (2H, CH_2Ph), 7.18 м (10H, 2Ph). Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD), δ , м. д.: 1.08 т (3H, CH_3), 1.18 д (3H, CH_3), 1.85 м (2H, CH_2), 2.28 м (1H, CHMe_2), 2.82 м (3H, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{CHP}$), 4.30 д (1H, один из NCH_2Ph), 4.47 д (1H, один из NCH_2Ph), 7.21 м (5H, Ph), 7.47 м (3H, Ph'), 7.58 м (2H, Ph'). Спектр ^{13}C ЯМР (CD_3OD), δ , м. д.: 17.9 д (Me, J 5.6 Гц), 18.8 д (Me, J 4.8 Гц), 26.4 с (CHMe_2), 27.5 д (CH_2Ph , J 3.9 Гц), 33.4 д (CH_2P , J 95.3 Гц), 50.2 с (CH_2N), 61.1 д (CHP, J 82.3 Гц), 125.1÷130.8 м + 141.6 д (J 14.9 Гц) (2Ph). Спектр ^{31}P ЯМР, δ , м. д.: 31.3 (CD_3OD), 44.1 ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH ~ 10). Найдено, %: C 62.45, 62.48; H 7.97, 8.08; P 8.21, 8.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{P} \times 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 62.11; H 8.23; P 8.43.

2-Гидроксикарбонилэтил-2-изобутил-этил- α -(N-бензиламино)бензилфосфиновая кислота 94.

Смесь 1.2 г (0.015 моль) гипофосфита аммония, 7.0 мл (0.030 моль) ГМДС перемешивали при 110-125°C в течение 2 часов. К охлажденной в токе аргона до 40°C реакционной массе медленно, по каплям добавили 2.3 мл этилового эфира α -изобутилакриловой кислоты. Смесь дополнительно перемешивали при 40°C в течение 3 часов, подогрели до 100°C и добавили 1.6 мл (0.015 моль) бензиламина и затем 1.5 мл (0.015 моль) бензальдегида. Температура реакционной массы самопроизвольно поднялась до 110°C, после чего смесь перемешивали при 110-120°C в течение 3 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной массе медленно, по каплям добавили 20 мл спирта и смесь упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа и промыли водой (2 $\times$ 10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, раствор концентрировали, пропустили через слой целлита и элюат упарили. Остаток кипятили с 20 мл 8N HCl в течение 10 часов и раствор мыли бензолом (2 $\times$ 10 мл). Кислую водную фазу упарили, остаток соупарили с водой растворили в минимальном количестве воды и хроматографировали на катионите Диасорб-Сульфо (H⁺) (слабокилый). Водный элюат упарили в вакууме, остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовали из смеси спирт – эфир и выделили 1.7 г аминокислоты **94** (29%, считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 187-189°C. Спектр ¹H ЯМР (D₂O + DCl), δ , м. д.: 0.15 м (6H, 2CH₃), 0.70 м (1H, CHMe₂), 0.83 м (2H, CH₂P), 1.43 м (2H, CH₂), 1.98 м (1H, CHCOOH), 3.48 с (уширен.) (2H, CH₂Ph), 4.38 д (1H, CHP, J_{PH} 9.0 Гц), 6.74 м (10H, 2Ph). Спектр ³¹P ЯМР, δ , м. д.: 49.0, 48.9 (5 : 1) (D₂O + DCl, pH ~ 1), 39.5, 38.7 (5 : 2) (D₂O+NaOD, pH ~ 10) (смесь диастереомеров). Найдено, %: C 64.87, 64.98; H 6.97, 7.07; P 8.11, 8.13. C₂₁H₂₈NO₄P. Вычислено, %: C 64.77; H 7.25; P 7.95.

2.3.7.2. Фосфонистые кислоты в амидной трехкомпонентной версии реакции Кабачника-Филдса.

Общая процедура синтеза 2-замещенных 2-гидроксикарбонилэтил- α -аминобензилфосфиновых кислот 95-97.

Гипофосфит калия (0.10 моль), хлорид аммония (0.10 моль) и гексаметилдисилазан (0.15 моль) перемешивали в течение 3 часов при 120-130°C. Соответствующий акрилат (0.10 моль) медленно, по каплям добавили к предварительно охлажденной в токе аргона до 5-10°C реакционной массе, которую затем перемешивали при 40°C в течение 3 часов или ночь при комнатной температуре и смесь охладили 5-10°C. Реакционную массу разбавили хлористым метилом или хлороформом (50-70 мл) и к образовавшемуся раствору добавили медленно, по

каплям 10 мл 1÷2N соляной кислоты. Органическую фазу мыли 1N HCl (1 × 10 мл) и затем водой (1 × 10 мл) и сушили тщательно над сульфатом магния. После удаления осушителя фильтрат упарили в вакууме. Остаток согласно данным ^1H и ^{31}P NMR данным представлял собой бесцветное или слегка желтоватое масло содержащее 2-замещенную 2-(алкоксикарбонил)-этилфосфонистую кислоту **20.1** (δ_r 31-35 ppm) (~90-95%), образующуюся в результате мягкого кислого гидролиза силилфосфонита **20.2** и бис(2-замещенной 2-алкоксикарбонилэтил)фосфиновой кислоты симметричной структуры (δ_r 45-50 ppm) (~5-10%) (см. гл. 2.3.1.), непрореагировавшая гипофосфористая кислота отсутствовала. Выходы фосфонистых кислот **20.1** (схема 20) составляли 78-83% (считая на исходный гипофосфит калия). Маслообразные кислоты **20.1** были использованы для дальнейших превращений в соответствии со схемой 20 без дополнительной очистки (от продуктов двойного присоединения по Михаэлю-Пудовику).

Смесь соответствующей фосфонистой кислоты **20.1**, ацетамида и бензальдегида в уксусном ангидриде {1 : 0.8 : 0.8 : 5 (соотношение реагентов в молях)} кипятили с перемешиванием в течение 4 часов (процесс контролировался с помощью ^{31}P NMR спектроскопии). Охлажденную до комнатной температуры смесь упарили в вакууме, остаток растворили в хлороформе и промыли дважды 0.5 N соляной кислотой, органический слой упарили, остаток, представляющий собой темно-коричневое масло, фильтровали через целит (элюент – хлороформ) и упарили в вакууме. ^{31}P NMR спектр (CDCl_3) слегка желтоватого остатка представлял собой два характерных диастереомерных сигнала целевого N-ацетил производного **20.3** (48-53 ppm), малоинтенсивный синглет отмеченной выше фосфиновой кислоты симметричного строения (около 50 м.д.) и два характерных диастереомерных сигнала (около 45-48 м.д.) также небольшой интенсивности, которые могут соответствовать O-ацетил производным α -гидроксифосфиновых кислот, присутствие которых может быть обусловлено параллельным протеканием реакции Абрамова между фосфонистой кислотой **20.1** и бензальдегидом. Остаток гидролизовали с 6-8 N соляной кислотой в течение 13 часов, охлажденную реакционную массу промывали хлороформом и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на катионите Dowex 50W(H^+), (элюент - вода, 0.5÷0.7N HCl), положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме. Остаток обработали избытком окиси пропилен в водном спирте и выделили свободную аминокислоту **95**, **96**. Кроме того, целевые аминокислоты **96**, **97** были получены в виде гидрохлоридов, в этом случае элюат с положительной на нингидрин реакцией упарили и остаток обработали смесью 5N HCl и ацетона (7÷9 : 1). Образовавшийся кристаллический продукт представлял собой гидрохлорид целевой аминокислоты. Выходы 29-37% (считая на ацетамид), общий выход 19-24% (на пять стадий, считая на гипофосфит калия).

2-(Гидроксикарбонил)-пропил- α -аминобензилфосфиновая кислота 95

Выход 33%, т. пл. 207-210°C. ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м. д.): 0.45 д (3H, J_{HH} 7.5 Гц), 1.18 м (1H один из PCH_2), 1.52 м (1H, один из PCH_2), 1.95 м (1H, CHCOOH), 4.00 д (1H, J_{PH} 10.8 Гц), 6.48 (уш. с, 5H). ^{13}C ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м. д.): 17.52 д (CH_3 , J 10.96 Гц), 17.42* д (CH_3 , J 10.85 Гц), 28.98 д (PCH_2CH , J 94.41 Гц), 29.07* д (PCH_2CH , J 95.11 Гц), 32.72 д (CHCO , J 4.83 Гц), 52.93* д (PCHN , J 92.90 Гц), 53.00 д (PCHN , J 93.41 Гц), 127.12 д (PCHC , J 4.53 Гц), 127.22* д (PCHC , J 4.53 Гц), 128.49* (с), 128.56 (с), 128.60 (с), 128.94 (с), 128.98 (с), 129.02* (с), 178.23 д (CO , J 7.34 Гц). ^{31}P NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, pH $\sim$ 1, δ , м. д.): 41.9*, 41.8 (1:2). Найдено, %: С 51.33, 51.09; Н 6.31, 6.38; N 5.47, 5.51; Р 11.81, 11.89. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$: Вычислено, %: С 51.36; Н 6.27, N 5.45, Р 12.04.

2-(Гидроксикарбонил)-4-метил-амил- α -аминобензилфосфиновая кислота 96

Выход 37%; т. пл. 199-202°C. ^1H ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH $\sim$ 7, δ , м. д.): 0.72-0.87 (м, 6H, 2 CH_3), 1.15 (м, 1H, CHCH_3), 1.35 (м, 2H, CH_2CHP), 1.63 (м, 1H, один из PCH_2), 1.88 (м, 1H, один из PCH_2), 2.48 (м, 1H, CHP), 3.92 д (1H, J_{PH} 10.6 Гц), 7.32 с (уш.), (5H). ^{13}C ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH $\sim$ 7, δ , м. д.): 21.36* (CH_3), 21.53 (CH_3), 23.09 (CH_3), 23.33* (CH_3), 26.27 (CHCH_3), 26.48* (CHCH_3), 31.21 д (PCH_2 , J 87.77 Гц), 41.53* с (CHCO), 41.78 с (CHCO), 44.01 д (CHCH_2CH , J 8.10 Гц), 55.67 д (PCHN , J 89.28 Гц), 56.47* д (PCHN , J 89.28 Гц), 127.38, 127.86, 128.00, 128.10, 128.54, 138.58, 139.11* (с для всех), 185.38 д (CO , J 8.25 Гц). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH $\sim$ 7, δ , ppm): 39.4*, 40.0 (1:2). Найдено, %: С 56.29, 56.17; Н 7.31, 7.23; N 4.47, 4.51; Р 10.21, 10.17. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 56.18; Н 7.41, N 4.68, Р 10.35.

Т. пл. 185-187°C (96, гидрохлорид). ^1H ЯМР (CD_3OD , δ , м. д.): 0.75-0.92 м (6H, 2 CH_3), 1.37 м (1H, CHCH_3), 1.57 м (2H, CH_2CHP), 1.88 м (1H, один из PCH_2), 2.23 м 1H, один из PCH_2), 2.71 м (1H, CHP), 4.70 д (1H, J_{PH} 11.7 Гц), 7.52 м (5H). ^{13}C NMR (CD_3OD , δ , м. д.): 20.47 (CH_3), 21.14 (CH_3), 25.03 (CHCH_3), 28.71 д (PCH_2CH , $^1J_{\text{PC}}$ 95.57 Гц), 36.69 д (CHCO , J 4.48 Гц), 42.35 д (CHCH_2CH , J 11.47 Гц), 53.36 д (PCH , $^1J_{\text{PC}}$ 93.41 Гц), 127.66 д (PCHC , J 4.53 Гц), 127.93* d (PCHC , J 5.03 Гц), 128.41, 128.44, 128.68, 128.71, 128.73*, 130.56 (с, для всех), 176.74 d (CO , J 5.28 Гц). ^{31}P NMR (CD_3OD): 41.2, 41.4* (2:1). Найдено, %: С 50.31, 50.11; Н 6.81, 6.83; Cl 10.46, 10.53; Р 9.13, 9.17. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}\times\text{HCl}$. Вычислено, %: С 50.08; Н 6.90, Cl 10.56, Р 9.22.

2,3-Бис(гидроксикарбонил)пропил- α -аминобензилфосфиновая кислота 97

Выход 29%; т. пл.: 130-140°C (вспенивание), 188-191°C (плавление с разложением) (гидрохлорид, гидрат). ^1H ЯМР (D_2O , pH $\sim$ 1, δ , м. д.): 1.58 м (1H, один из PCH_2), 1.92 м (1H, один из PCH_2), 2.52 м (2H, CH_2COOH), 2.77 м (1H, CHCOOH), 4.31 д (1H, J_{PH} 10.7 Гц), 7.30 (уш. с, 5H). ^{13}C NMR (D_2O , pH $\sim$ 1, δ , м. д.): 29.11 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 96.58 Гц), 35.76 д (CHCO , J 3.59Hz),

36.65 д ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$, J 7.21 Hz), 55.05 д ($\text{P}\underline{\text{C}}\text{HN}$, $^1J_{\text{PC}}$ 90.03 Гц), 128.02, 128.09, 128.18, 129.54, 131.70, 131.77 (с, для всех), 175.82 с ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_2$), 178.11 д ($\underline{\text{C}}\text{OCH}$, J_{PC} 10.06 Hz), 178.75* д ($\underline{\text{C}}\text{OCH}$, J_{PC} 10.06 Hz). ^{31}P ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 33.1*, 33.3 (5:2). Найдено, %: С 40.43, 40.31; Н 5.44, 5.47; Cl 9.96, 9.87; Р 8.53, 8.45. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 40.52; Н 5.38, Cl 9.97, Р 8.71.

3.2. Развитие методологии синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот.

1. Методология построения целевой молекулы аминокислоты. Модификация углеводородной цепочки молекулы ФА. 2. Общий метод синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений.

Диэтиловый эфир 3-бромпропилфосфоновой кислоты 98.

К 30.3 г (0.15 моль) свежеперегнанного 1,3-дибромпропана, предварительно нагретого до кипения, добавили медленно, по каплям 8.3 г (0.05 моль) триэтилфосфита при перемешивании в течение 0.5 часа. Перегонкой в вакууме выделили непрореагировавший избыток (~19 г) 1,3-дибромпропана и 10.0 г (76%) бромида **98**. Т. кип. 77-80°C (0.05 мм рт. ст.). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.34 т (6H, 2CH_3), 1.90 м (2H, CH_2P), 2.14 м (2H, CH_2), 3.48 т (2H, CH_2Br), 4.10 дк (4H, $2\text{CH}_2\text{OP}$). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 16.5 д (CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.4 Гц), 24.4 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.4 Гц), 26.1 д (CH_2Br , $^3J_{\text{PC}}$ 4.1 Гц), 33.5 д (CH_2C , $^2J_{\text{PC}}$ 19.0 Гц), 61.6 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 5.4 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 31.0. Найдено, %: С 32.6, 32.8; Н 6.0, 6.1; Br 29.9, 30.1; Р 11.7, 11.8. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BrO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 32.5; Н 6.2; Br 30.2; Р 12.0.

При соотношении реагентов 1 : 1 выход бромида **98** составляет 55%, при избытке 1,3-дибромпропана 5 : 1 выход соединения **98** достигает 80%.

Диэтиловый эфир 3-хлорпропилфосфоновой кислоты 99.

К 24.0 г (0.15 моль) кипящего 1-бром-3-хлорпропана при перемешивании медленно, по каплям добавили 8.3 г (0.05 моль) триэтилфосфита в течение 0.5 часа. Перегонкой в вакууме выделили избыток (~15 г) 1-бром-3-хлорпропана, и после перегонки остатка выделили 7.2 г (67.0%) хлорида **99**, содержащего примесь (~5-10%) бромида **98**. Этот образец можно использовать во всех последующих превращениях. Дополнительная перегонка позволила выделить 5.5 г (51.2%) чистого хлорида **99** (см. табл. 13).

Диэтиловый эфир 4-бромбутилфосфоновой кислоты 100.

К 43.2 г (0.20 моль) свежеперегнанного 1,4-дибромпропана, предварительно нагретого до кипения, добавили медленно, по каплям 8.3 г (0.05 моль) триэтилфосфита при перемешивании в течение 0.5 часа. Перегонкой в вакууме выделили непрореагировавший избыток (~19 г) 1,4-дибромпропана и 10.1 г (70%) бромида **100**.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.33 т (6H, 2CH_3), 1.85 м (4H, 2CH_2), 2.05 м (2H, CH_2), 3.43 т (2H, CH_2Br), 4.10 дк (4H, $2\text{CH}_2\text{OP}$). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 15.1 д (CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.6 Гц), 19.8 д (CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.4 Гц), 23.3 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.2 Гц), 31.5 (CH_2), 31.7 д (CH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 17.4 Гц), 60.0 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 31.7.

Диэтиловые эфиры 5-бромамилфосфоновой кислоты 101 и 6-бромгексилфосфоновой кислоты 102 были получены аналогично, константы и аналитические данные ω -галогеналкилфосфонатов **98-102** находятся в таблице 10. Ниже приведены данные ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР бромалкилфосфонатов **101** и **102**.

Диэтиловый эфир 5-бромамилфосфоновой кислоты 101.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.30 т (6H, 2CH_3), 1.56 м (2H, CH_2), 1.65 м (2H, CH_2), 1.82 м (4H, 2CH_2), 3.38 т (2H, CH_2Br), 4.08 дк (4H, $2\text{CH}_2\text{OP}$). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 15.6 д (CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.2 Гц), 20.8 д (CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 4.8 Гц), 24.5 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.0 Гц), 31.5 (CH_2), 28.0 д (CH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 16.3 Гц), 31.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 60.4 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.4.

Диэтиловый эфир 6-бромгексилфосфоновой кислоты 102.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 1.31 т (6H, 2CH_3), 1.80 м (8H, 4CH_2), 1.90 м (2H, CH_2), 3.35 т (2H, CH_2Br), 4.10 дк (4H, $2\text{CH}_2\text{OP}$). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 15.7 д (CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.4 Гц), 21.5 д (CH_2 , $^3J_{\text{PC}}$ 4.5 Гц), 24.7 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.8 Гц), 26.8 (CH_2), 31.5 (CH_2), 28.8 д (CH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 16.2 Гц), 31.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 60.5 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 32.8.

Ниже приведены примеры синтеза, константы и спектральные данные ω -галогеналкилфосфонатов **103**, **105-107**, приведены примеры модификации общего метода синтеза, например, использование растворителей при взаимодействии фосфита и α,ω -алкилендигалогенидов или хроматографическое выделение продукта реакции. Были выделены некоторые продукты бисфосфорилирования **104,109** (Схема 21).

Диэтиловый эфир 4-бром-2-бутенилфосфоновой кислоты 103.

К перемешиваемому раствору 21.4 г (0.10 моль) г 1,4-дибром-2-бутена в 20 мл кипящего толуола добавили по каплям 6.8 мл (0.04 моль) триэтилфосфита в течение часа. Реакционную массу дополнительно перемешивали 0.5 часа при кипении, охладили, упарили и остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - гексан, смесь хлороформ-гексан, 1:1. Выход бромида (**103**) 8.2 г (76%), n_d^{20} 1.4800. Данные ТСХ (хлороформ - ацетон, 5:1), R_f 0.5 (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.30 т (6H, CH_3), 2.63 дд (2H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 24 Гц), 3.96 дд (2H, CH_2), 4.08 дк (4H, CH_2O), 5.82 м (2H, 2CH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ р, м. д.: 26.6 (Е-изомер,

95%), 26.3 (Z-изомер, 5%). Найдено, %: С 35.26, 35.00; Н 5.70, 6.18, Br 29.13, 29.48, Р 11.55, 11.70. $C_8H_{16}BrO_3P$. Вычислено, %: С 35.44; Н 5.95, Br 29.48, Р 11.43. Используя в качестве элюента хлороформ было выделено 0.4 г продукта бис-фосфорилирования - **1,4-бис(диэтоксифосфинил)-2-бутена 104**, маслообразное вещество. Данные ТСХ (хлороформ - ацетон, 5:1), R_f 0.1 (Silufol). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.30 т (12H, CH_3), 2.65 дд (4H, CH_2P , $^2J_{PH}$ 22.5 Гц), 4.10 дк (8H, CH_2O), 5.60 м (2H, 2CH). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P , м.д.: 27.3 (Е-изомер, ~95%), 27.5 (Z-изомер, ~5%).

Диэтиловый эфир 3-окса-5-бромамилфосфоновой кислоты 105

К 41.1 г (0.27 моля) свежеперегнанного {т. кип. 90-94°C (11 мл. рт. ст.)} нагретого до 160-170°C β, β' -дибромдиэтилового эфира медленно, по каплям добавили 12.0 мл (0.07 моль) триэтилфосфита в течение часа. Реакционную массу вакуумировали и отогнали 25.1 г непрореагировавшего β, β' -дибромдиэтилового эфира, остаток перегоняли в высоком вакууме и выделили 10.8 г (53.4%). Т. кип. 135-138°C (0.1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4630. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1.34 т (6H, $2CH_3$), 2.13 дт (2H, CH_2P , $^2J_{PH}$ 20.0 Гц), 3.46 т (2H, CH_2Br), 3.71 т (2H, CH_2OC), 3.75 дт (2H, CH_2OC , $^3J_{PH}$ 2.0 Гц), 4.09 дк (4H, $2CH_2OP$, $^3J_{PH}$ 2.0 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 28.6. Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 15.2 д (CH_3 , $^3J_{PC}$ 5.6 Гц), 25.7 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 139.5 Гц), 29.2 (CH_2Br), 60.3 д (CH_2OP , $^2J_{PC}$ 5.8 Гц), 63.7 (OCH_2CH_2Br), 69.5 (CH_2CH_2P). Найдено, %: С 32.97, 33.18; Н 6.30, 6.37; Br 27.90, 27.77; Р 10.73, 10.80. $C_8H_{18}BrO_4P$. Вычислено, %: С 33.24; Н 6.28; Br 27.64; Р 10.71.

Диэтиловый эфир p-хлорметил-бензилфосфоновой кислоты 106.

К кипящему раствору-расплаву 5.3 г (0.03 моль) p-ксилилендихлорида в 2 мл абсолютного толуола, медленно, по каплям добавили 1.7 мл (0.01 моль) триэтилфосфита в течение часа и реакционную массу дополнительно перемешивали при кипении 0.5 часа. ТСХ – анализ (хлф – ац = 5 : 1) реакционной смеси показал наличие непрореагировавшего исходного дихлорида (R_f 0.95-1.0) (с фронтом), бис-фосфорилированного продукта – p-ксилилендифосфоната ($R_f \sim 0.2$) и целевого хлорида **106** (R_f 0.65-0.70). Хроматографию проводили на 75 мл колонке с силикагелем марки “Silpearle”, используя элюент – {хлороформ – гексан (1 : 1), хлороформ}, выделили 3.3 г p-ксилилендихлорида, далее используя элюент хлороформ + 3% изопропанола выделили **p-хлорметилбензилфосфонат 106**. Побочный продукт - p-ксилилен-бисфосфонат не выделяли.

Выход 2.3 г (85.2%) хлорида **106**, масло, n_D^{20} 1.5055. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1.22 т (6H, $2CH_3$), 3.15 д (2H, CH_2P , $^2J_{PH}$ 22.0 Гц), 4.00 дк (4H, CH_2O), 4.53 с (2H, CH_2Cl), 7.28 м (4H, C_6H_4). Спектр ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 26.6. Найдено, %: С 51.87, 51.83; Н 6.71, 6.67; Cl 12.90, 13.01; Р 11.27, 11.08. $C_{12}H_{18}ClO_3P$. Вычислено, %: С 52.09; Н 6.56; Cl 12.81; Р 11.19.

Диэтиловый эфир о-хлорметил-бензилфосфоновой кислоты 107.

К 30.0 г (0.17 моль) о-ксилилендихлорида, предварительно нагретого до 160-170°C, медленно, по каплям в течение часа добавили 10.3 мл (0.06 моль) триэтилфосфита, Реакционную смесь дополнительно кипятили с перемешиванием 10 минут и хроматографировали на 240 мл колонке с силикагелем "Silpearle". Используя элюент гексан-хлороформ (3:1), выделили 15.4 г непрореагировавшего о-ксилилендихлорида, затем с использованием смеси гексан - хлороформ (1:1) выделили 8.2 г (53.0%) **о-хлорметил-бензилфосфоната 107**, масло, n_d^{20} 1.5165. R_f 0.7 (хлф:ац = 4:1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.20 т (6H, 2CH_3), 3.30 д (2H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 21.2 Гц), 4.00 дк (4H, CH_2O), 4.80 с (2H, CH_2Cl), 7.30 м (4H, аром.). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 16.0 д (CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 30.2 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.0 Гц), 44.2 д (CH_2Cl), 61.8 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 127.1 д ($^4J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 128.5 д ($^4J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 130.1 д ($^5J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 130.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Гц), 131.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 136.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 26.1. Найдено, %: С 52.15, 52.23; Н 6.51, 6.49; Cl 12.67, 12.77; Р 11.05, 11.12. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 52.09; Н 6.56; Cl 12.81; Р 11.19.

Дальнейшая хроматография {элюент - гексан-хлороформ (1:1)} позволила выделить 2.7 г (21.3%) **2-Оксо-2-этоксид-4,5-бензо-1,2-оксафосфорин 108**, масло, n_d^{20} 1.5375. R_f 0.33 (хлф:ац = 4:1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (3H, CH_3), 3.17 д (1H, один из CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц), 3.20 д (1H, второй из CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 18.0 Гц), 4.12 м (2H, POCH_2), 5.24 д (1H, один из $\text{POCH}_2\text{C(аром.)}$, $^3J_{\text{PH}}$ 10.0 Гц), 5.26 д (1H, второй из $\text{POCH}_2\text{C(аром.)}$, $^3J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц), 7.05-7.25 м (4H, аром.). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 15.8 д (CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 25.7 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 129.5 Гц), 61.5 д (CH_2OP , $^3J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 69.2 д (CH_2OP , $^3J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 124.8, 126.6, 127.6 ($^4J_{\text{PC}}$ 1.5 Гц), 129.1 ($^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 130.0 ($^2J_{\text{PC}}$ 14.3 Гц), 132.0 ($^3J_{\text{PC}}$ 11.0 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 23.8. Найдено, %: С 56.50, 56.43; Н 6.13, 6.19; Р 14.62, 14.55. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 56.61; Н 6.18; Р 14.60.

Последующая хроматография смесью хлороформ - изопропанол (19 : 1) в качестве элюента позволила выделить бис-фосфорилированный продукт в виде маслообразного вещества. Выход 1.2 г (5.3%) **тетраэтилового эфира о-ксилилен-дифосфоновой кислоты 109**, масло, n_d^{20} 1.5052. Вещество самопроизвольно кристаллизуется через ~ 1-2 суток. Т. пл. 53-55°C (в массе). R_f 0.15 (хлф : ац = 4 : 1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.20 т (12H, 4CH_3), 3.12 д (4H, $2\text{CH}_2\text{P}$, $^2J_{\text{PH}}$ 21.5 Гц), 4.00 дк (4H, CH_2O), 7.40 м (4H, аром.). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 27.0. Найдено, %: С 50.60, 50.65; Н 7.53, 7.49; Р 16.32, 16.37. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, %: С 50.79; Н 7.46; Р 16.37.

Таблица 13

Выходы, физико-химические характеристики и аналитические данные

 ω -галогеналкилфосфонатов X-A-P(O)(OEt)₂ **98-102**

N	X	A	Выход, %	Т.кип., °C (мм.рт.ст.)	d ₄ ²⁰	n _d ²⁰	MR _D , найденно	MR _D , вычислено
98	Br	(CH ₂) ₃	76	77-80 (0.05)	1.3478	1.4616	52.69	52.90
99	Cl	(CH ₂) ₃	67(*51)	82-84 (0.07)	1.1782	1.4585	49.79	50.03
100	Br	(CH ₂) ₄	70	86-88 (0.08)	1.2990	1.4611	57.80	57.50
101	Br	(CH ₂) ₅	74	112-115 (0.08)	1.2826	1.4625	61.60	62.09
102	Br	(CH ₂) ₆	72	130-133 (0.10)	1.2659	1.4652	65.80	66.69

* Повторная перегонка

Продолжение таблицы 13

N	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
	C	H	P	Hlg		C	H	P	Hlg
98	32.7	6.1	11.9	29.6	C ₇ H ₁₆ BrO ₃ P	32.5	6.2	12.0	30.2
	32.3	6.2	11.7	29.9					
99	39.0	7.9	14.7	16.1	C ₇ H ₁₆ ClO ₃ P	39.2	7.5	14.4	16.5
	38.9	8.0	14.8	16.2					
100	35.4	6.3	11.0	29.0	C ₈ H ₁₈ BrO ₃ P	35.2	6.6	11.3	29.3
	35.3	6.5	11.2	29.2					
101	38.0	6.8	10.4	27.4	C ₉ H ₂₀ BrO ₃ P	37.7	7.0	10.8	27.8
	37.9	6.9	10.5	27.7					
102	40.1	7.0	10.2	26.3	C ₁₀ H ₂₂ BrO ₃ P	39.9	7.4	10.3	26.5
	39.8	7.2	10.4	26.4					

Дифениловый эфир 3-бромпропилфосфоновой кислоты **110**.

К 157.1 г (0.78 моль) кипящего 1,3-дибромпропана добавили медленно, по каплям в течение 1.5 часа 38.0 г (0.14 моль) дифенилэтилфосфита и смесь дополнительно перемешивали при кипении в течение 3 часов. Затем в вакууме отогнали избыток 1,3-дибромпропана (~120 г) и остаток перегоняли в более высоком вакууме. После двукратной вакуумной перегонки выделили 32.2 г (62.5%) целевого бромида **110**. Т. кип. 175-180°C (0.1 мм. рт. ст.) масло, n_D^{20} 1.5590. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.15-2.45 м (4H, $\text{CH}_2\text{P} + \text{CH}_2\text{C}$), 3.52 т (2H, CH_2Br), 7.17 м (6H, аром.), 7.30 м (4H, аром.).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 24.6 д (CH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 142.4 Гц), 25.7 д (CH_2Br , $^3J_{\text{PC}}$ 4.1 Гц), 26.1 д (CH_2C , $^2J_{\text{PC}}$ 4.1 Гц), 33.1 д (CH_2C , $^2J_{\text{PC}}$ 20.4 Гц), 120.4, 120.5, 125.2, 129.8 (2C), 150.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 24.5. Найдено, %: C 50.52, 50.55; H 4.58, 4.63; Br 22.50, 22.71; P 8.77, 8.80. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 50.73; H 4.54; Br 22.50; P 8.72.

Введение в реакцию **ω -галогеналкилфосфиноксидов** с различной длиной углеводородной цепочки в качестве алкилирующих соединений позволит получить ряд новых фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот, содержащих фосфиноксидный фрагмент. Обнаруженный нами процесс циклизации ω -галогеналкилфосфонатов не возможен в случае ω -галогеналкилфосфиноксидов. Поэтому алкилирование последними ацетамидомалонового эфира дает хорошие результаты вне зависимости от температуры и растворителя.

Синтез ω -галогеналкилфосфиноксидов осуществлен в соответствии с аналогичной процедурой - с добавлением фосфорной компоненты к кипящему α,ω -дигалогеналкану. В качестве фосфорной компоненты был использован триметилсилиловый эфир дифенилфосфинистой кислоты $\text{Ph}_2\text{POSiMe}_3$, полученный предварительным взаимодействием дифенилфосфинистой кислоты и гексаметилдисилазана. Побочными продуктами синтеза являются продукты бис-фосфорилирования - α,ω -алкилен-бисфосфиноксиды, образование которых фиксировалось методом ТСХ на силуфол (R_f 0.10-0.15, хлф : ац = 4 : 1), для целевых ω -галогеналкилфосфиноксидов значение R_f в тех же условиях составляет около 0.50. Методом ^{31}P ЯМР также было обнаружено образование бисфосфиноксидов (от 5 до 15%), однако, обычно эти соединения в индивидуальном виде не выделялись.

Ниже приведены примеры синтеза ω -галогеналкилфосфиноксидов **111-115**.

2-Бромэтил-дифенилфосфиноксид **111.**

К 62.5 мл (0.72 моль) кипящего дибромэтана при перемешивании добавили в течение часа в слабом токе аргона медленно, по каплям 34.4 г (0.13 моль) свежеперегнанного

триметилсилилового эфира дифенилфосфинистой кислоты. При этом, используя нисходящий холодильник, постоянно отгоняли образующийся в процессе реакции бромотриметилсилан. Перемешивание реакционной массы в тех же условиях продолжили в течение 0.5 часа после добавления всего расчетного количества силилфосфинита, постоянно удаляя из сферы реакции бромотриметилсилан. По окончании выделения 14 мл (~85%) бромотриметилсилана реакционную смесь вакуумировали и отгоняли избыток 1,2-дибромэтана. После удаления из реакционной среды 39 мл (~75%) непрореагировавшего 1,2-дибромэтана остаток растворили в 150 мл хлороформа и мыли насыщенным раствором соды (3×50 мл) до полного удаления дифенилфосфиновой кислоты – побочного продукта реакции { R_f 0.15-0.30 (в парах иода серое пятно, тянется), хлф : ац = 4 : 1. Органическую фазу мыли водой, сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Маслообразный кристаллизующийся остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – хлороформ, хлороформ – изопропанол (5%). После упаривания элюата и кристаллизации остатка выделили 16.6 г (42.7%) целевого бромида **111**. Т. пл. 119-121°C (эфир). R_f 0.50, хлф : ац = 4 : 1. Спектр ^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CCl}_4$, δ , м. д.): 2.32 м (2H, CH_2P), 3.52 дт (2H, CH_2Br), 7.47 м (6H, аром.), 7.75 м (4H, аром.). Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CCl}_4$, δ , м. д.): 31.2. Спектр ^{13}C ЯМР (CD_3CN , δ , м. д.): 25.3 (CH_2Br), 34.8 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 63.7 Гц), 129.7, 129.9, 131.0, 131.4, 132.8, 133.8 ($\text{PC}_{\text{аром.}}$, $^1J_{\text{PC}}$ 101.2 Гц).

3-Бромпропил-дифенилфосфиноксид **112**.

К 117.8 г (0.58 моль) свежеперегнанного 1,3-дибромпропана, предварительно нагретого до кипения, при перемешивании добавили в течение часа в слабом токе аргона медленно, по каплям 55.4 г (0.20 моль) свежеперегнанного триметилсилилового эфира дифенилфосфинистой кислоты, постоянно отгоняя образующийся в процессе реакции бромотриметилсилан. После добавления всего количества фосфинита продолжили перемешивание реакционной массы в тех же условиях в течение 0.5 часа, после удаления 23 г (~86%) бромотриметилсилана смесь вакуумировали и отгоняли избыток 1,3-дибромпропана. После удаления из реакционной сферы 63 г (~81%) непрореагировавшего 1,3-дибромпропана остаток растворили в 150 мл хлороформа и мыли насыщенным раствором соды до полного удаления дифенилфосфиновой кислоты – побочного продукта реакции { R_f 0.15-0.30 (в парах иода серое пятно, растягивается), хлф : ац = 4 : 1}. Хлороформный раствор промыли водой и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – хлороформ, хлороформ – изопропанол (3%). После упаривания элюата и кристаллизации выделили 34.3 г (53.1%) целевого бромида **112**. Т. пл. 94-96°C (эфир). (R_f 0.50, хлф : ац = 4 : 1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.18 м (2H, CH_2P), 2.43 м (2H, CH_2C), 3.46 т (2H, CH_2Br), 7.48 м (6H, аром.), 7.80 м (4H, аром.). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.3. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 24.9 д (CH_2Br , $^3J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 28.4 д (CH_2P ,

$^1J_{\text{PC}}$ 71.9 Гц), 34.2 д ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}$, $^2J_{\text{PC}}$ 16.3 Гц), 128.5, 128.8, 130.5, 130.7, 131.8, 132.6 ($^1J_{\text{PC}}$ 101.2 Гц). Спектр ^{13}C ЯМР (CD_3CN , δ , м. д.): 26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Br}$), 28.4 д ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{P}$, $^1J_{\text{PC}}$ 71.9 Гц), 35.1 д ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}$, $^2J_{\text{PC}}$ 16.3 Гц), 129.2, 129.5, 131.0, 131.3, 132.3, 134.2 ($^1J_{\text{PC}}$ 97.7 Гц). Найдено, %: С 55.62, 55.55; Н 5.08, 5.13; Br 24.53, 24.73; Р 9.47, 9.40. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrOP}$. Вычислено, %: С 55.75; Н 4.99; Br 24.72; Р 9.58.

Синтез ω -галогеналкилфосфиноксидов с более длинной углеводородной цепочкой был осуществлен аналогичным образом.

4-Бромбутил-дифенилфосфиноксид 113.

Выход 61.2 %. Т. пл. 86-87°C (эфир). (R_f 0.55, хлф : ац = 4 : 1).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.88 м (2H, CH_2P), 1.98 м (2H, CH_2C), 2.30 м (2H, CH_2C), 3.38 т (2H, CH_2Br), 7.50 м (6H, аром.), 7.80 м (4H, аром.). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.6. Найдено, %: С 56.92, 57.10; Н 5.48, 5.33; Br 23.63, 23.77; Р 8.90, 9.05. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrOP}$. Вычислено, %: С 57.03; Н 5.43; Br 23.70; Р 9.18.

5-Бромамил-дифенилфосфиноксид 114.

Выход 54.1 %. Т. пл. 72-73°C (эфир). (R_f 0.55, хлф : ац = 4 : 1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.68 м (4H, CH_2P), 1.86 м (2H, CH_2C), 2.30 м (2H, CH_2C), 3.35 т (2H, CH_2Br), 7.42 м (6H, аром.), 7.73 м (4H, аром.). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.5. Найдено, %: С 58.12, 58.20; Н 5.68, 5.81; Br 22.64, 22.83; Р 8.92, 8.85. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrOP}$. Вычислено, %: С 58.14; Н 5.74; Br 22.75; Р 8.82.

6-Бромгексил-дифенилфосфиноксид 115.

Выход 51.3 %. Т. пл. 65-67°C (эфир). (R_f 0.34, хлф : ац = 10 : 1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.40 м (4H, CH_2P), 1.64 м (2H, CH_2C), 1.90 м (2H, CH_2C), 2.28 м (2H, CH_2C), 3.33 т (2H, CH_2Br), 7.52 м (6H, аром.), 7.85 м (4H, аром.). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.1. Найдено, %: С 59.30, 59.42; Н 6.02, 5.91; Br 22.05, 21.77; Р 8.51, 8.30. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrOP}$. Вычислено, %: С 59.19; Н 6.07; Br 21.88; Р 8.48.

Изучение стабильности ω -галогеналкилфосфонатов.

Пример 1.

Смесь 3-бромпропилфосфоната **98** {2.6 г (0.01 моль)} и бромида натрия {1.0 г (0.01 моль)} кипятили в 7 мл диметилформамида в течение 5 часов. Реакционную массу упарили и остаток распределили между хлороформом и водой (30/30 мл). Органическую фазу отделили, сушили над сульфатом натрия, упарили в вакууме и остаток перегнали. Выделили 1.2 г (80%) **2-оксо-2-этокси-1,2-оксафосфолана 116**, т. кип. 85-89°C (0.03 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4540. {Лит. данные: т.

кип. 72-74°C (0.01 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4520. (Пудовик А.Н., Муратова А.А., Савельева В.А. ЖОХ. 1964. Т. 34. Вып. 8. С. 2582-2586.)} Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.32 т (3H, CH_3), 1.85 м (2H, CH_2P), 2.26 м (2H, CH_2C), 4.15 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3 + \text{OCH}_2\text{CH}_2$). Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CCl}_4$, δ , м. д.): 35.1.

Пример 2.

Смесь диэтилового эфира о-хлорметил-бензилфосфоновой кислоты **107** {2.8 г (0.01 моль)} и хлорида натрия {0.6 г (0.01 моль)} перемешивали в 10 мл кипящего диметилформамида в течение 5 часов. Реакционную массу упарили и остаток распределили между хлороформом и водой (30/30 мл). Органическую фазу отделили, сушили над сульфатом натрия, упарили в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле {элюент - смесь гексан : хлороформ (1 : 1)} выделили 0.7 г (25%) о-хлорметил-бензилфосфоната **107**, масло, n_D^{20} 1.5160. R_f 0.7 (хлф : ац = 4:1) и 1.3 г (62%) 2-Оксо-2-этоксид-4,5-бензо-1,2-оксафосфорина **108**, масло, n_D^{20} 1.5380. R_f 0.35 (хлф : ац = 4:1). ^1H и ^{31}P ЯМР спектральные характеристики соединений **107** и **108** близки к данным для этих соединений, описанных выше при получении о-хлорметил-бензилфосфоната **107**.

Аналогичная попытка (с теми же загрузками исходных соединений) выделения продуктов вакуумной перегонкой дает только циклический продукт - 1.5 г (73%) 1,2-оксафосфорина **108**.

Аналогичный эксперимент с 3-бромпропилфосфонатом **98** и о-хлорметил-бензилфосфонатом **107** в тетрагидрофуране не обнаружил образования циклического 1,2-оксафосфолана **116** и 1,2-оксафосфорина **108**, соответственно.

3.2.2.Алкилирование ацетамидомалонового эфира ω -галогеналкилфосфонатами.

Процедура синтеза 3-(диэтоксифосфинил)пропилацетамидомалонового эфира **117**.

А. Смесь натриевой соли ацетамидомалонового эфира, приготовленной из 2.2 г (0.01 моль) ацетамидомалонового эфира и 0.23 г (0.01 г-а) металлического натрия в 10 мл абсолютного спирта с последующим удалением этанола в вакууме, перемешивали с 2.6 г (0.01 моль) бромида **98** в 15 мл кипящего диметилформамида в течение 10 часов. Осадок отделили, фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 20 мл хлороформа и промыли водой (3 $\times$ 20 мл). Хлороформный раствор высушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток фракционировали в высоком вакууме. Наряду с целевым фосфонатом **117** {выход 1.4 г (35%), т. кип. 152-155°C (0.02 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4610} выделили 0.6 г (40%) 1,2-оксафосфолана **116** т. кип. 92-95°C (0.02 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4545. лит. т. кип. 72-74°C (0.01 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4520.

Б. Смесь 22.0 г (0.085 моль) бромида **98** и натриевой соли ацетамидомалонового эфира, приготовленной из 18.4 г (0.085 моль) ацетамидомалонового эфира и 2.0 г (0.085 моль) металлического натрия в 45 мл абсолютного спирта с последующим удалением растворителя в вакууме, перемешивали в 80 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 16 часов. Осадок бромида натрия отделили, фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 100 мл хлороформа и промыли водой (3 $\times$ 20 мл). Хлороформный раствор высушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ : гексан, 1 : 1; хлороформ). **3-Диэтоксифосфинил-пропилацетамидомалоновый эфир 117**, ранее описанный как масло, кристаллизуется из петролейного эфира (40/70). Выход 22.6 г (67.1%). $R_f \sim 0.5$ (хлф – ац, 5 : 1). Т. пл. 42-43°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (6H, 2CH₃), 1.32 т (6H, 2CH₃), 1.45 м (2H, CH₂C), 1.75 м (2H, CH₂P), 2.05 с (3H, Ac), 2.40 м (2H, CH₂C), 4.10 дк (4H, 2CH₂OP, J_{PH} 12 Гц), 4.25 к (4H, 2CH₂OC), 6.90 с (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 31.6. Найдено, %: С 48.40, 48.57; Н 7.75, 7.93; N 3.47, 3.33; Р 7.87, 8.07. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}$. Вычислено, %: С 48.60; Н 7.65, N 3.54, Р 7.83.

В. Смесь 37.0 г (0.14 моль) бромида **98**, 26.5 г (0.12 моль) ацетамидомалонового эфира, 79.5 г (0.24 моль) предварительно измельченного карбоната цезия и 0.3 г тетрабутиламоний бромида перемешивали в 80 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 5-7 часов. Реакционную массу растворили в 100 мл воды, нейтрализовали 6 N соляной кислотой до pH $\sim$ 6 и экстрагировали хлороформом (3 $\times$ 80 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле и дальнейшую очистку продукта реакции проводили в соответствии с процедурой Б. Выход целевого фосфоната **117**

32.3 г (68.1%). Константы соединения **117** соответствовали приведенным выше (после описания процедура Б).

Использование поташа при алкилировании ацетамидомалонового эфира в растворе тетрагидрофурана в соответствии с процедурой **В** также достаточно эффективно, различие заключается только в длительности процесса алкилирования, о завершении реакции следили с использованием метода ТСХ {до исчезновения пятна ацетамидомалонового эфира (R_f 0.6-0.7, хлороформ – ацетон = 5 : 1)} или метода ^{31}P ЯМР (по соотношению сигналов образующегося фосфоната и исходного бромида).

4-Диэтоксифосфинил-бутилацетамидомалоновый эфир **118**.

Смесь 32.7 г (0.12 моль) диэтилового эфира 4-бромбутилфосфоновой кислоты **100**, 21.7 г (0.10 моль) ацетамидомалонового эфира, 0.1-0.3 г тетрабутиламоний бромида и 33.2 г (0.24 моль) карбоната калия, предварительно тщательно измельченного в ступке, перемешивали в 80 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 13-17 часов. За ходом процесса алкилирования наблюдали с использованием метода ТСХ до исчезновения в хроматограмме пятна ацетамидомалонового эфира (R_f 0.65, хлороформ – ацетон = 5 : 1). После завершения реакции фильтрацией удалили основную массу поташа, фильтрат упарили в вакууме и остаток распределили между 30 мл воды и 150 мл хлороформа. Органическую фазу промыли дополнительно водой (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ : гексан, 1 : 1), выделили непрореагировавший бромид **100**, далее использовали хлороформ и затем смесь хлороформа и изопропанола (3%) в качестве элюента и выделили целевой фосфонат **118**. Выход 30.7 г (75.1%), n_D^{20} 1.4624. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (6H, 2CH_3), 1.35 т (6H, 2CH_3), 1.20-1.80 м (4H, $\text{CH}_2\text{C} + \text{CH}_2\text{P}$), 2.06 с (3H, Ac), 2.34 м (2H, CH_2CN), 4.10-4.25 м (4H, $\text{CH}_2\text{OP} + \text{CH}_2\text{OC}$), 6.92 с (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.3. Найдено, %: C 49.70, 49.77; H 7.95, 8.03; N 3.39, 3.25; P 7.57, 7.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$. Вычислено, %: C 49.87; H 7.88, N 3.42, P 7.57.

Таким образом, алкилированием ацетамидомалонового эфира ω -галогеналкилфосфонатами в кипящем тетрагидрофуране с использованием карбонатов калия и(или) цезия, с добавлением в качестве межфазного катализатора тетрабутиламоний бромида, были получены и выделены в индивидуальном виде ω -(диэтоксифосфинил)-алкилацетамидомалоновые эфиры **117-122**.

5-(Диэтоксифосфинил)-амилацетамидомалоновый эфир **119**.

Выход (71.2%), n_D^{20} 1.4630. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.25 т (6H, 2CH_3), 1.34 т (6H, 2CH_3), 1.10-1.80 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{P}$), 2.05 с (3H, Ac), 2.32 м (2H, CH_2CN), 4.10-4.27 м (4H, $\text{CH}_2\text{OP} + \text{CH}_2\text{OC}$), 6.84 с (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 32.6. Найдено, %: C 50.95,

50.87; Н 8.05, 7.93; N 3.29, 3.22; Р 7.37, 7.31. $C_{18}H_{34}NO_8P$. Вычислено, %: С 51.06; Н 8.09, N 3.31, Р 7.31.

6-(Диэтоксифосфинил)-гексилацетамидомалоновый эфир 120.

Выход (73.1%), n_D^{20} 1.4640. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1.26 т (6H, $2CH_3$), 1.33 т (6H, $2CH_3$), 1.00-1.80 м (8H, $3CH_2C + CH_2P$), 2.06 с (3H, Ac), 2.32 м (2H, CH_2CN), 4.10-4.25 м (4H, $CH_2OP + CH_2OC$), 6.85 с (ушир.) (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 33.0. Найдено, %: С 52.07, 51.93; Н 8.31, 8.37; N 3.15, 3.20; Р 7.07, 7.05. $C_{19}H_{36}NO_8P$. Вычислено, %: С 52.17; Н 8.29, N 3.20, Р 7.08.

10-(Диэтоксифосфинил)-децилацетамидомалоновый эфир 121.

Выход (70.2%), n_D^{20} 1.4665. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1.26 т (6H, $2CH_3$), 1.35 т (6H, $2CH_3$), 1.00-1.80 м (16H, $7CH_2C + CH_2P$), 2.05 с (3H, Ac), 2.30 м (2H, CH_2CN), 4.10 м (2H, CH_2OP), 4.24 к (CH_2OC), 6.86 с (уширен.) (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 33.3. Найдено, %: С 55.81, 55.77; Н 9.08, 9.17; Р 6.34, 6.35. $C_{23}H_{44}NO_8P$. Вычислено, %: С 55.97; Н 8.99, Р 6.28.

р-(Диэтоксифосфинилметил)-бензилацетамидомалоновый эфир 122.

Выход (87.2%), т. пл. 94-96°C. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1.23 т (6H, $2CH_3$), 1.30 т (6H, $2CH_3$), 2.06 с (3H, Ac), 3.12 д (2H, CH_2P , $^2J_{PH}$ 22.5 Гц), 3.64 м (2H, CH_2CN), 3.98 дк (2H, CH_2OP , $^3J_{PH}$ 14.0 Гц), 4.23 к (2H, CH_2OC), 6.54 с (уширен.) (1H, NH), 6.95 д (2H, J_{HH} 7.0 Гц), 7.20 д (2H, аром., J_{HH} 7.0 Гц). Спектр ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 26.8. Найдено, %: С 55.03, 54.96; Н 7.08, 7.17; Р 6.72, 6.75. $C_{21}H_{32}NO_8P$. Вычислено, %: С 55.14; Н 7.05, Р 6.77.

Гидролиз ω -(диэтоксифосфинил)-алкилацетамидомалоновых эфиров 117-122 и выделение фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот (ФА) 123-128

Смесь 0.02-0.05 моля ω -(диэтоксифосфинил)-алкилацетамидомалонового эфира (117-122) и 30-50 мл 6-8 N HCl кипятили в течение 13-17 часов. Реакционную массу упарили в вакууме и остаток обработали смесью {0.5N HCl : ацетон (1 : 5)}. Закристаллизовавшийся маслообразный остаток перекристаллизовывали из смеси {0.1 N HCl - ацетон (3-6 : 1)} и выделяли фосфорсодержащую аминокарбоновую кислоту (ФА) в виде гидрохлорида.

Для получения аминокислот в свободном виде остаток, образовавшийся после упаривания реакционной смеси, соупаривали несколько раз с водой для удаления газообразного хлористого водорода и затем остаток влаги удаляли азеотропной отгонкой с бензолом (толуолом и ксилолом). К остатку добавили 0.06-0.15 моль гексаметилдисилазана и кипятили до прекращения выделения аммиака (4-5 часов). Переносим реакционную массу в перегонную

колбу в токе аргона, после перегонки смеси в высоком вакууме, выделяя силилированную аминокислоту, которую обработали избытком спирта и выделили кристаллическую фосфорсодержащую аминокислоту.

Также для **получения аминокислот в свободном виде** остаток, образовавшийся после упаривания реакционной смеси, соупаривали несколько раз с водой, растворили в водном спирте и обработали избытком (0.03-0.10 моля) окиси 1,2-пропилена или окиси 1,2-бутилена или эпихлоргидрина. После фильтрации осадка и сушки в пистолете Фишера при 100°C были выделены целевые фосфорсодержащие аминокарбоновые кислоты, которые представляют собой белые кристаллические вещества с нечеткой точкой плавления (с разложением). Выходы на стадии гидролиза составили 61-76%.

ТСХ анализ аминокислот проводили на пластинках Alufol (Kavalier) (нейтральная окись алюминия на алюминиевой фольге) или на стеклянных пластинках Merck с толщиной слоя силикагеля UV-254 0,2 мм [элюент – 1-бутанол - уксусная кислота - вода, (5÷8):1:1], при проявлении пятен фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот с помощью нингидрина с последующим нагреванием пластинки при ~80°C, обычно значения R_f аминокислот находились в пределах 0.15-0.30.

2-Амино-5-фосфоновалериановая кислота (AP5) 123

Т. пл. 251-253°C. ^1H ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 1.54 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 1.86 м (2H, CH_2C), 3.82 т (1H, CHN). ^{31}P ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 24.8. ^{13}C NMR (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 17.51 д (C^4 , $^2J_{\text{PC}}$ 58.5 Гц), 25.78 д (C^5 , $^1J_{\text{PC}}$ 135.0 Гц), 30.48 д (C^3 , $^3J_{\text{PC}}$ 17.0 Гц).

Здесь и далее для α -амино- ω -фосфоноалкилкарбоновых кислот **123-126**, **129** (2-Амино-5-окса-7-фосфогептановая кислота), **163** (орто-фосфометил-фенилаланин) значения химических сдвигов атомов углеродов аминокарбонового фрагмента, (δ , м. д.): **52.70 - 55.38** { $\text{C}^2(\text{H})\text{NH}_2$ }, **172.3 - 175.0** (C^1OON).

Найдено, %: С 30.33, 30.38; Н 6.23, 6.30; N 7.03, 7.06; Р 15.63, 15.75. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 30.47, Н 6.14, N 7.11, Р 15.71.

2-Амино-6-фосфогексановая кислота (AP6) 124

Т. пл. 226-230°C. ^1H ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 1.42-1.80 м (8H, $4\times\text{CH}_2$), 3.55 т (1H, CHN). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH ~ 5, δ , м. д.): 23.3. ^{13}C NMR (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 21.41 д (C^4 , $^3J_{\text{PC}}$ 3.9 Гц), 24.88 д (C^5 , $^2J_{\text{PC}}$ 16.9 Гц), 25.50 (C^6 , $^1J_{\text{PC}}$ 133.0 Гц). Найдено, %: С 28.93, 28.95; Н 6.20, 6.23; N 5.43, 5.47 Р 12.63, 12.70. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{P}\times\text{HCl}$. Вычислено, %: С 29.10, Н 6.11, N 5.66, Р 12.51.

2-Амино-7-фосфогептановая кислота (AP7) 125

Т. пл. 231-235°C. ^1H ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 1.40-1.90 м (10H, $5\times\text{CH}_2$), 3.65 т (1H, CHN). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH ~ 6, δ , м. д.): 26.5. ^{13}C NMR (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 23.30 (C^4), 23.80 (C^5), 26.83 д (C^7 , $^1J_{\text{PC}}$ 133.1 Гц), 29.48 д (C^6 , $^2J_{\text{PC}}$ 16.5 Гц), 29.88 (C^3). Найдено, %: С 32.33, 32.34; Н 6.50, 6.53; N 5.44, 5.47; P 12.03, 11.93. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P} \times \text{HCl}$. Вычислено, %: С 32.13, Н 6.55, N 5.35, P 11.84.

2-Амино-8-фосфонооктановая кислота (AP8) 126

Т. пл. 212-218°C. ^1H ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 1.30-1.90 м (12H, $6\times\text{CH}_2$), 3.78 т (1H, CHN). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH ~ 7, δ , м. д.): 28.4. ^{13}C NMR (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 21.11 (C^6), 23.08 (C^5), 25.51 д (C^8 , $^1J_{\text{PC}}$ 149.1 Гц), 26.91 (C^4), 28.52 д (C^7 , $^2J_{\text{PC}}$ 16.5 Гц), 28.91 (C^3). Найдено, %: С 40.23, 40.34; Н 7.50, 7.45; N 5.80, 5.73; P 13.27, 13.31. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 40.17, Н 7.58, N 5.86, P 12.95.

2-Амино-12-фосфододекановая кислота (AP12) 127

Т. пл. 240-243°C. ^1H ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 1.10-1.60 м (20H, $10\times\text{CH}_2$), 3.60 т (1H, CHN). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH ~ 7, δ , м. д.): 28.7. Найдено, %: С 48.41, 48.38; Н 9.37, 9.35; N 4.61, 4.65; P 9.87, 9.83. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 48.81, Н 8.87, N 4.74, P 10.49.

p-(Фосфометил)-фенилаланин 128.

Т. пл. 308-312°C. ^1H ЯМР (D_2O , pH ~ 1, δ , м. д.): 3.05-3.40 м {4H; (2H, $\text{CH}_2\text{C}+2\text{H}$, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц)}, 4.25 м (1H, CHN), 7.35 м (4H, аром.). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH ~ 5, δ , м. д.): 20.8. Найдено, %: С 46.23, 46.15; Н 5.47, 5.55; P 12.07, 12.03. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 46.34, Н 5.44, P 11.95.

Синтез структурного орто-аналога аминокислоты **128** {o-(фосфометил)-фенилаланина **163**} путем прямого алкилирования ацетамидомалонового эфира o-хлорметилбензилфосфонатом **107** был осложнен образованием заметного количества побочного циклического 1,2-оксафосфорина **108**, образование которого было зафиксировано также и в процессе синтеза хлорида **107** (см. выше). Поэтому синтез o-(фосфометил)-фенилаланина **163** был осуществлен путем обратного построения молекулы целевой аминокислоты (см. далее).

Процедура синтеза ФА кислот алкилированием ацетамидомалонового эфира без выделения промежуточных продуктов алкилирования.

Пример синтеза 2-амино-5-фосфовалериановой кислоты (AP5) **123** без выделения 3-диэтоксифосфинил-пропилацетамидомалонового эфира **117**.

Смесь 57.0 г (0.22 моль) диэтилового эфира 3-бромпропилфосфоновой кислоты **98**, 43.4 г (0.20 моль) ацетамидомалонового эфира, 0.3-0.5 г тетрабутиламмоний бромида и 66.3 г (0.48 моль) предварительно измельченного карбоната калия перемешивали в 100 мл кипящего

тетрагидрофурана в течение 15-17 часов, о завершении реакции следили с использованием метода ТСХ {до полного исчезновения пятна ацетамидомалонового эфира (R_f 0.6-0.7, хлороформ – ацетон = 5 : 1)} или метода ^{31}P ЯМР (по соотношению сигналов образующегося фосфоната и исходного бромида). Основную массу неорганических солей удалили фильтрацией реакционной массы и фильтрат упарили в вакууме. Остаток растворили в 150 мл хлороформа и промыли водой (3×30 мл). Органическую фазу упарили в вакууме. Остаток, представляющий собой согласно спектрам ^1H и ^{31}P ЯМР в основном 3-(диэтоксифосфинил)-пропилацетамидомалоновый эфир **117**, кипятили со 120-150 мл 6-8N HCl в течение 15-17 часов и охлажденную реакционную смесь экстрагировали эфиром или толуолом (2×30 мл), кислую водную фазу упарили, соупарили с водой и остаток хроматографировали на катионите (элюент – 0.5÷1.0N HCl). Фракции с положительной на нингидрин реакцией упарили, остаток обработали 21.0-28.0 мл (0.3-0.4 моль) окиси пропилена в водном спирте и выделили 29.7 г (75.4%) AP5, т. пл. 245-248°C. Перекристаллизация из воды дает 26.3 г (66.8%) AP5 **123**, т. пл. 251-253°C.

При выделении ФА кислот в виде гидрохлоридов элюат ионно-обменной хроматографии с положительной реакцией на нингидрин упарили, остаток кристаллизовали из смеси ацетон – 0.5÷1.0N HCl и выделили гидрохлорид аминокислоты. Получение аминокислот в свободном виде проводили обработкой остатка избытком окиси пропилена или эпихлоргидрина в водном спирте. Последующая перекристаллизация свободной аминокислоты из водного спирта или из воды дает ФА кислоты достаточно высокой чистоты.

2-Амино-5-окса-7-фосфогептановая кислота 129.

Смесь 3.5 г (0.012 моль) диэтилового эфира 3-окса-5-бромамилфосфоновой кислоты **105**, 2.2 г (0.010 моль) ацетамидомалонового эфира, 0.15 г тетрабутиламоний бромида и 3.3 г (0.024 моль) мелкоизмельченного карбоната калия перемешивали в 10 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 15-17 часов, о завершении реакции следили с использованием метода ТСХ {до полного исчезновения пятна ацетамидомалонового эфира (R_f 0.6-0.7, хлороформ – ацетон = 5 : 1)} или метода ^{31}P ЯМР (по соотношению сигналов образующегося фосфоната и исходного бромида). Основную массу образовавшихся неорганических солей удалили фильтрацией реакционной массы и фильтрат упарили в вакууме. Остаток растворили в 30 мл хлороформа и промыли водой (3×5 мл). Органическую фазу упарили в вакууме. Маслообразный остаток кипятили с 30 мл 6-8N HCl в течение 15 часов и охлажденную реакционную смесь экстрагировали эфиром или толуолом (2×10 мл), кислую водную фазу упарили, соупарили с водой и остаток хроматографировали на катионите (элюент – 0.5÷1.0N HCl). Фракции с положительной на нингидрин реакцией упарили, остаток обработали 2.1 мл (0.03 моль) окиси пропилена в водном спирте и выделили 1.4 г (61.6%) аминокислоты **129**, т. пл. 236-240°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$, δ , м.д.): 1.92-2.15 м (4H, $\text{CH}_2\text{P} + \text{CH}_2\text{CN}$), 3.43-3.72 м (4H, CH_2OCH_2), 3.88 т (1H, CHN). ^{31}P ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$, δ , м. д.): 23.5. ^{13}C NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$, δ , м. д.): 29.47 (C^7 , $^1J_{\text{PC}}$ 180.1 Гц), 31.08 (C^3), 67.38 д (C^6 , $^2J_{\text{PC}}$ 66.1 Гц), 68.03 (C^4). Найдено, %: С 32.03, 31.85; Н 5.88, 5.95; N 5.90, 5.80; Р 13.25, 13.44. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 31.73, Н 6.21, N 6.17, Р 13.64.

Синтез ненасыщенных аналогов ФА кислот – AP5-ен (130) и AP6-ен (131).

1. Синтез 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты (AP5-ен) 130. Модификация предложенной процедуры с one-pot алкилированием ацетамидомалонового эфира и образованием алкилирующего агента в условиях алкилирования.

Синтез 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты **130** (AP5-ен) был осуществлен алкилированием ацетамидомалонового эфира 3-бром-1-пропенилфосфонатом **132** *in situ* в соответствии со схемой **23** с последующим кислотным гидролизом продукта алкилирования - 3-(диэтоксифосфинил)-2-пропенилацетамидомалонового эфира **133**.

Обычно синтез ненасыщенного аналога AP5 - 2-амино-5-фосфоно-4-пентеновой кислоты (AP5-ен) **130** проводили *без выделения* не только промежуточного фосфорсодержащего пропенилацетамидомалонового эфира **133**, но и *без выделения* 3-бром-1-пропенилфосфоната **132** в качестве алкилирующего агента. Синтез последнего был осуществлен, исходя из аллилфосфоната **23.1**, путем его бромирования и последующего дегидробромирования, т.к. использование *общего метода синтеза ω -галогеналкилфосфонатов*, представленного нами выше, в данном случае не возможно.

Тем не менее, для подтверждения протекания превращений в соответствии со схемой **23** все сопутствующие соединения были выделены, идентифицированы и описаны в этой главе.

Фосфорсодержащий аллилбромид **132** образуется в результате дегидробромирования 2,3-дибромпропилфосфоната **134** под действием щелочи или карбонатов калия или цезия в диоксане или тетрагидрофуране. Наилучший результат получен при использовании карбоната калия в кипящем тетрагидрофуране, эти условия, как было показано ранее, прекрасно подходят и для алкилирования ацетамидомалонового эфира. Поэтому было предложено совместить образование высокореакционноспособного алкилирующего агента - бромиды **132** из 2,3-дибромпропилфосфоната **134** действием избытка карбоната калия в тетрагидрофуране и алкилирование ацетамидомалонового эфира бромидом **132** без его выделения в одном реакционном сосуде.

Диэтиловый эфир 2,3-дибромпропилфосфоновой кислоты 134.

К раствору 9.2 г диэтилового эфира аллилфосфоновой кислоты в 10 мл сухого CCl_4 при температуре $0\div 5^\circ\text{C}$ добавили 8.3 г Br_2 в 10 мл сухого CCl_4 . Реакционную массу перемешивали

при нормальной температуре в течение 5 час и концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 30 мл хлороформа, мыли раствором соды (3×10 мл), сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток использовали для синтеза 3-бром-1-пропенилфосфоната **132**, при получении аналитического образца дибромида **134** остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - гексан, смесь хлороформ-гексан, 1:1. Выход 11.4 (67%), n_d^{20} 1.4940. Данные ТСХ (хлороформ - ацетон, 15:1), R_f 0.8 (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35 т (6H, CH_3), 2.40 м (1H, CHP), 2.80 м (1H, CHP), 3.90 м (2H, CH_2Br), 4.14 м (4H, CH_2), 4.45 м (1H, CHBr). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_r , м.д.: 24.9. Найдено, %: С 24.73, 24.47; Н 4.73, 4.51, Br 46.78, 47.10. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 24.88; Н 4.47, Br 47.29.

Диэтиловый эфир 3-бром-1-пропенилфосфоновой кислоты **132**.

Смесь 6.8 г 2,3-дибромпропилфосфоната **134**, 0.3 г тетрабутиламмоний бромида и 5.0 г карбоната калия в 20 мл кипящего тетрагидрофурана перемешивали в течение 3÷4 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P спектроскопии (по исчезновению сигнала в области ~25 м.д. и появлению сигнала в области ~17 м.д.). После фильтрации реакционную смесь упарили, растворили в 50 мл хлороформа и мыли водой (3×10 мл) (нейтрализуя до pH~7). Органическую фазу сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - гексан, смесь хлороформ - гексан, 1:5. Выход бромида **132** составил 3.2 г (63%), маслообразное вещество. Данные ТСХ. R_f ~0.5 (Silufol, гексан - ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.33 т (6H, CH_3), 4.02 д (2H, CH_2), 4.08 дк (4H, CH_2O), 5.96 дд (1H, CH), 6.78 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_r , м.д.: 16.6 (Е-изомер). Найдено, %: С 32.53, 32.41; Н 5.71, 5.77, Br 30.93, 30.82. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{BrO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 32.71; Н 5.49, Br 31.08.

В качестве примеси (от 5 до 12%) замечено образование винилбромида – **диэтилового эфира 3-бром-2-пропенилфосфоновой кислоты 135**. В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы в области 2.80 м.д., дд (2H, CH_2P) (Е-изомер), 2.60 м.д., дд (2H, CH_2P) (Z-изомер); 6.20 м.д., дд (1H, CH), 6.43 м.д., м (1H, CHBr), сигналы EtO-группы наблюдаются в той же области, что и сигналы EtO-группы, соответствующие фосфоаллилбромиду. В спектре ЯМР ^{31}P присутствуют сигналы в области 25.4 и 25.0 м.д. в соотношении ~7:1, что обусловлено, вероятно, наличием смеси Е- и Z-изомеров.

3-(Диэтоксифосфинил)-2-пропилацетамидомалоновый эфир **133**.

К перемешиваемой взвеси 15.3 г карбоната калия, 1 г тетрабутиламмоний бромида и 8.0 г ацетамидомалонового эфира в 30 мл кипящего тетрагидрофурана добавили по каплям 15.0 г 2,3-дибромпропилфосфоната **134** в 15 мл тетрагидрофурана в течение 2 часов. Реакционную смесь перемешивали при кипении дополнительно 1÷2 часа до полного исчезновения

ацетамидомалонового эфира, контроль осуществляли методом ТСХ (гексан - ацетон, 1:1), R_f 0.8 (Silufol). Охлажденную реакционную массу распределили в смеси 70 мл хлороформа и 70 мл воды, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом (2 × 50 мл). Суммарную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и упарили в вакууме. Остаток (см. ниже) может быть использован для получения искомой аминокислоты без выделения эфира **132**.

Для получения аналитически чистого образца эфира **133** остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - смесь хлороформ - гексан, 1:1, хлороформ, смесь хлороформ - изопропанол, 10:1. Получили 9.7 г (67%) **3-(диэтоксифосфинил)-2-пропенилацетамидомалонового эфира 133**, масло. Данные ТСХ (гексан - ацетон, 1:1): R_f 0.5 (Silufol). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.24 т (6H, CH_3), 1.30 т (6H, CH_3), [2.05 с (Е-изомер), 2.10 с (Z-изомер)] (3H, Ас), [3.23 д (Е-изомер), 3.44 д (Z-изомер)] (2H, CH_2), 4.06 дк (4H, CH_2O), 4.26 к (4H, CH_2O), 5.78 дд (1H, CHP), 6.55 ддт (1H, CHC). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_p , м.д.: 17.2 (Е-изомер, 95%), 16.4 (Z-изомер, 5%). Найдено, %: С 48.11, 48.45; Н 7.51, 7.45, N 3.58, 3.85, Р 7.37, 7.70. $C_{16}H_{28}O_8P$. Вычислено, %: С 48.85; Н 7.17, N 3.56, Р 7.87.

2-амино-5-фосфоно-4-пентеновая кислота 130 (AP5-ен).

А. Смесь 7.8 г 3-(диэтоксифосфинил)-2-пропенилацетамидомалонового эфира **133** и 30 мл 8N HCl кипятили в течение 17 часов. Реакционную массу охладили, мыли эфиром (2×15 мл) и упарили в вакууме, остаток растворили в 25 мл водного спирта (1:4), обработали 3.0 мл окиси пропилена. Выход: 3.4 г (87%), т. пл. (с разл.) 195÷197°C. Спектр ЯМР 1H (D_2O , δ , м.д.): 2.70 м (2H, CH_2), 4.05 т (1H, CH), 5.90 дд (1H, CHP), 6.30 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{31}P ($D_2O+NaOD$, pH 9) δ_p , м.д.: 10.2 (Е-изомер, ~95%), 8.9 (Z-изомер, ~5%). Найдено, %: С 30.96, 30.35; Н 5.47, 5.48. $C_5H_{10}NO_5P$. Вычислено, % : С 30.78; Н 5.17.

Б. К маслообразному остатку (около 14 г), полученному взаимодействием 8.0 г ацетамидомалонового эфира и 15 г дибромид **134** (см. выше процедуру синтеза фосфорсодержащего эфира **133**) добавили 60 мл 8N HCl и смесь кипятили в течение 17 часов. Охлажденную реакционную массу мыли эфиром (2×15мл) и упарили в вакууме, остаток концентрировали и хроматографировали на катионите Dowex 50W(H^+), элюент - 0.8N HCl. Фракции с положительной реакцией на нингидрин, упарили, растворили в 40 мл водного спирта (1:7) и добавили 5 мл эпихлоргидрина. Выход аминокислоты **130** составил 3.6 г (51%) (считая на исходный ацетамидомалоновый эфир). Константы аминокислоты и аналитические данные соответствуют приведенным выше.

Необходимо отметить, что процедура синтеза аминокислоты AP5-ен **130** без выделения промежуточно образующихся 3-бром-1-пропенилфосфоната **132** и алкилированного ацетамидомалонового эфира **133** требует дополнительной ионо-обменной хроматографии целевой аминокислоты **130** на катионите, в то время как гидролиз эфира **133**, предварительно

очищенного хроматографией на силикагеле, позволяет выделить аналитически чистую аминокислоту **130** после кристаллизации ее из водного спирта без дополнительной ионообменной хроматографии.

2. Синтез ненасыщенного аналога АР6 - 2-амино-6-фосфоно-4-гексеновой кислоты (АР6-ен) (**131**) (без выделения промежуточного продукта алкилирования).

Ненасыщенный аналог АР6 - (АР6-ен) **131** был получен алкилированием ацетамидомалонового эфира избытком диэтилового эфира 4-бром-2-бутенфосфоновой кислоты **103** с последующим кислотным гидролизом продукта алкилирования - 4-(диэтоксифосфинил)-2-бутенилацетамидомалонового эфира без выделения последнего из реакционной массы. Последующая ионообменная хроматография продуктов гидролиза позволяет выделить чистую аминокислоту **131**.

Процедура синтеза АР6-ен **131**.

Смесь 10.3 г (0.038 моль) диэтилового эфира 4-бром-2-бутенфосфоновой кислоты **103**, 7.6 г (0.035 моль) ацетамидомалонового эфира, 10.0 г (0.072 моль) карбоната калия и 0.3-0.5 г тетрабутиламмоний бромиды перемешивали в 20 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 5-7 часов (до полного исчезновения ацетамидомалонового эфира, контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (хлороформ - ацетон, 5:1), $R_f \sim 0.5$ (Silufol). Охлажденную массу распределили между хлороформом и 70 мл воды. Водный слой нейтрализовали до pH ~ 7 и экстрагировали хлороформом (2 $\times$ 30 мл). Суммарный органический экстракт упарили в вакууме. К маслянистому остатку (~ 18 г) добавили 70 мл 8N HCl и смесь кипятили в течение 17 часов. Охлажденную реакционную массу мыли эфиром (2 $\times$ 25 мл) и упарили в вакууме, остаток концентрировали и хроматографировали на катионите Dowex 50W(H⁺) (элюент - 0.5÷0.7N HCl). Фракции с положительной реакцией на нингидрин концентрировали, растворили в 50 мл водного спирта (1:4) и обработали 6 мл эпихлоргидрина. После перекристаллизации из водного ацетона (1:3) выделили 3.7 г (47%) аминокислоты **131** (считая на исходный ацетамидомалоновый эфир).

Выход АР6-ен **131** в виде смеси Е- и Z-изомеров составил 3.7 г (47%, считая на исходный ацетамидомалоновый эфир). Т. пл. 225÷227°C. Спектр ЯМР ¹H (D₂O+DCl, δ , м.д.): 2.42 дд (2H, CH₂P, ²J_{PH} 21.5Гц), 2.62 м (2H, CH₂C), 3.95 т (1H, CH), 5.47 м (1H, CH), 5.65 м (1H, CH). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O+DCl, δ_p , м.д.): 23.1 (Е-изомер $\sim 90\%$), 22.3 (Z-изомер, $\sim 10\%$) (pH 1). Найдено, %: С 34.45, 34.14; Н 5.62, 5.93; N 6.47, 6.61. C₆H₁₂NO₅P. Вычислено, % : С 34.46; Н 5.78; N 6.70.

32.3.Методология синтеза ФА-кислот с обратным построением целевой молекулы.

Синтез ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров.

4-Бромбутилацетамидомалоновый эфир **136**.

Процедура 1. К охлажденному до комнатной температуры раствору соли, полученной из 21.7 г (0.10 моль) ацетамидомалонового эфира и 2.3 г (0.10 г-ат) натрия в 50 мл абсолютного спирта, в один прием добавили 86.4 г (0.40 моль) 1,4-дибромбутана и смесь постепенно нагрели до кипения при перемешивании. Образовавшуюся реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 4 часов и охладили. Образовавшийся натрий бромистый отделили, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между 30 мл воды и 100 мл хлороформа. Органическую фазу промыли дополнительно водой (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. К остатку добавили ~50-70 мл гексана (или пентана), закристаллизовавшийся продукт, представляющий собой продукт бис-алкилирования, отделили, фильтрат упарили. Маслообразный остаток перегнали в высоком вакууме. Выделили непрореагировавший избыточный 1,4-дибромбутан (~57 г) и целевой бромид **136**, который при стоянии кристаллизуется. Выход 22.2 г (63.1%). Т. кип. 186-188°C (0.08 мм. рт. ст.) Т. пл. 49-51°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.26 т (6H, CH_3), 1.25-1.85 м (4H, 2CH_2), 2.05 с (3H, Ac), 2.35 м (2H, CH_2CN), 3.41 т (2H, CH_2Br), 4.26 к (4H, CH_2O), 6.84 с (уширен.) (1H, NH). Найдено, %: C 44.43, 44.48; H 6.40, 6.43; N 4.07, 4.13; Br 22.84, 22.75. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$. Вычислено, % : C 44.33; H 6.30; N 3.98; Br 22.71.

5-Бромамилацетамидомалоновый эфир 137.

Процедура 2. К кипящему раствору 57.5 г (0.25 моль) 1,5-дибромпентана в 50 мл абсолютного толуола медленно, по каплям в течение 1.5 часа добавили раствор натриевой соли ацетамидомалонового эфира, полученной из 21.7 г (0.10 моль) ацетамидомалонового эфира и 2.3 г (0.10 г-ат) натрия в 50 мл абсолютного спирта. Затем реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 7 часов. Охлажденную смесь фильтровали. образовавшийся натрий бромистый отделили, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между 30 мл воды и 100 мл хлороформа. Хлороформный раствор мыли дополнительно водой (2×15 мл), сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. К остатку добавили петролейный эфир (40/70) закристаллизовавшийся продукт бис-алкилирования отделили, фильтрат упарили и маслообразный остаток перегоняли в высоком вакууме. Получили ~27.6 г непрореагировавшего 1,5-дибромпентана и 26.1 г (71.3%) целевого 5-бромамилацетамидомалонового эфира **137** в виде маслообразного вещества, которое достаточно быстро кристаллизуется. Т. кип. 167-169°C (0.05 мм. рт. ст.) Т. пл. 51-52°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.28 т (6H, CH_3), 1.20-1.85 м (6H, 3CH_2), 2.05 с (3H, Ac), 2.35 м (2H, CH_2CN), 3.40 т (2H, CH_2Br), 4.26 к (4H, CH_2O), 6.85 с (уширен.) (1H, NH). Найдено, %: C 46.11, 46.06; H 6.76, 6.83; N 4.05, 4.14; Br 21.96, 22.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$. Вычислено, % : C 45.91; H 6.61; N 3.82; Br 21.82.

Представленные методики синтеза ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров отличаются разным порядком смешивания реагирующих соединений. Смешивание избытка α,ω -дигалогеналкана (~4:1) (процедура 1) с натриевой солью ацетамидомалонового эфира и с последующим нагреванием дает сравнительно меньшие выходы целевых галогенидов, содержащих “скрытую” аминокислотную функцию, нежели методика с добавлением предварительно подготовленной натриевой соли к кипящему раствору избытка α,ω -дигалогеналкана (процедура 2). Ниже приведены константы и спектральные данные ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров 138-140, полученных с использованием обеих процедур {выходы соединений даны с использованием той процедуры, которая указана (1 или 2) надстрочно}.

6-Бромгексилацетамидомалоновый эфир 138.

Выход $^1\text{62.3\%}$, $^2\text{74.1\%}$. Т. кип. 162-165°C (0.03 мм. рт. ст.) Т. пл. 46-48°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27 т (6H, CH_3), 1.15-1.85 м (8H, 4CH_2), 2.05 с (3H, Ac), 2.34 м (2H, CH_2CN), 3.40 т (2H, CH_2Br), 4.25 к (4H, CH_2O), 6.84 с (уширен.) (1H, NH). Найдено, %: C 47.45, 47.55; H 6.70, 6.73; N 3.85, 3.93; Br 20.93, 20.85. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$. Вычислено, % : C 47.38; H 6.89; N 3.68; Br 21.01.

7-Бромгептилацетамидомалоновый эфир 139.

Выход $^1\text{52.4\%}$, $^2\text{65.3\%}$. Т. кип. 173-177°C (0.03 мм. рт. ст.). Т. пл. 37-38°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27 т (6H, CH_3), 1.15-1.85 м (10H, 5CH_2), 2.03 с (3H, Ac), 2.31 м (2H, CH_2CN), 3.39 т (2H, CH_2Br), 4.24 к (4H, CH_2O), 6.89 с (уширен.) (1H, NH). Найдено, %: C 48.43, 48.57; H 7.28, 7.33; Br 19.84, 19.97. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$. Вычислено, % : C 48.74; H 7.16; Br 20.26.

10-Бромдецилацетамидомалоновый эфир 140 выделен хроматографией на силикагеле (элюент – бензол, бензол : хлороформ = 2:1).

Выход $^2\text{68.3\%}$. Т. пл. 38-40°C. $R_f \sim 0.7$ (бензол - ацетон, 10:3), (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27 т (6H, CH_3), 1.10-1.50 м (16H, 8CH_2), 2.04 с (3H, Ac), 2.30 м (2H, CH_2CN), 3.39 т (2H, CH_2Br), 4.24 к (4H, CH_2O), 6.86 с (уширен.) (1H, NH). Найдено, %: C 52.23, 52.17; H 7.57, 7.63; Br 18.13, 18.07. $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{BrNO}_5$. Вычислено, % : C 52.30; H 7.85; Br 18.31.

3-Окса-5-бромамилацетамидомалоновый эфир 141.

Выход $^1\text{51.3\%}$, $^2\text{63.7\%}$. Т. кип. 168-173°C (0.03 мм. рт. ст.), n_d^{20} 1.4670. R_f 0.8 (хлороформ - ацетон, 15:1), (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.26 т (6H, CH_3), 2.04 с (3H, Ac), 2.28 м (2H, CH_2CN), 3.42 т (2H, CH_2Br), 3.52 т (2H, CH_2OC), 3.65 т (2H, CH_2OC), 4.24 к (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 7.20 с (уширен.) (1H, NH). Найдено, %: C 42.25, 42.17; H 6.15, 6.23; Br 21.43, 21.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}_6$. Вычислено, %: C 42.40; H 6.02; Br 21.70.

Кроме того, мы предложили упрощение процедуры синтеза ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров по аналогии с методом синтеза ω -

галогеналкилфосфорильных соединений, разработанным нами ранее. Мы отказались от предварительного приготовления натриевой соли ацетамидомалонового эфира и предложили процедуру медленного добавления ацетамидомалонового эфира к перемешиваемой смеси карбоната калия и избытка α,ω -дигалогеналкана в кипящем тетрагидрофуране. Ниже приведены примеры синтеза с использованием модифицированной процедуры.

о-Хлорметил-бензилацетамидомалоновый эфир 142.

К перемешиваемой взвеси 89.8 г (0.51 моль) о-ксилилендихлорида, 1.0÷2.0 г терабутиламмоний бромида и 41.5 г (0.30 моль) карбоната калия в 50 мл кипящего тетрагидрофурана добавили медленно в течение 2 часов раствор 30.4 г (0.14 моль) ацетамидомалонового эфира в 25 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу охладили и отделили основную массу хлористого калия и избытка поташа, фильтрат упарили в вакууме и распределили в смеси 100 мл хлороформа и 100 мл воды, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом (2 × 50 мл). Суммарную органическую фазу высушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Маслообразный остаток вакуумировали и удалили ~55 г избыточного о-ксилилендихлорида, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - гексан, смесь гексан - хлороформ, 2:1. Получили 33.5 г (67.3%) хлорида **142**, т. пл. 78-80°C. Данные ТСХ (хлороформ - ацетон, 10:1), R_f 0.7 (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.24 т (6H, CH_3), 1.96 с (3H, Ac), 3.30 с (2H, CH_2CN), 4.24 к (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 4.58 с (2H, CH_2Cl), 6.90 с (уширен.), 7.00-7.20 м (4H, аром.). Найдено, %: C 57.27, 57.13; H 6.31, 6.43, Cl 10.11, 10.05. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$. Вычислено, %: C 57.39; H 6.23, Cl 9.96. Дальнейшая хроматография с увеличением полярности элюента позволяет выделить продукт двойного алкилирования, константы которого приведены ниже.

4-Бром-2-бутенилацетамидомалоновый эфир 143.

К перемешиваемой взвеси 60 г (0.28 моль) 1,4-дибром-2-бутена, 1.0 г терабутиламмоний бромида и 23 г (0.17 моль) карбоната калия в 40 мл кипящего тетрагидрофурана добавили в течение часа раствор 17.4 г (0.08 моль) ацетамидомалонового эфира в 25 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение часа, охладили и распределили между 100 мл хлороформа и 100 мл воды, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом (2 × 50 мл). Суммарную органическую фазу высушили над сульфатом натрия и упарили. Остаток вакуумировали, удалили ~38 г непрореагировавшего дибромида, образовавшийся остаток хроматографировали на силикагеле, элюент - гексан, смесь гексан - хлороформ, 2:1. Получили 17.1 г (61.1%) бромида **143**, т. пл. 74-76°C. R_f 0.5 (бензол - ацетон, 10:3), (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.30 т (6H, CH_3), 1.35* т (6H, CH_3), 2.05 с (3H, Ac), 2.10* с (3H, Ac), 3.09 д (2H, CH_2), 3.20* д (2H, CH_2), 3.90 д (2H, CH_2), 3.95 д (2H, CH_2), 4.20 к (4H, CH_2O), 5.54 м (1H, CH), 5.78 м (1H, CH), 6.80 с (1H, NH). (*-данные для

меньшего Z-изомера). Найдено, %: С 44.57, 44.85; Н 5.70, 5.92, Br 22.53, 22.37, N 4.15, 4.23. $C_{13}H_{20}BrNO_5$. Вычислено, %: С 44.58; Н 5.76, Br 22.82, N 4.00. Продолжая хроматографию на силикагеле с использованием в качестве элюента хлороформ или смесь хлороформ-спирт (~3-5%), был выделен продукт бис-алкилирования симметричного строения, характеристики которого приведены ниже.

В соответствии с процедурой синтеза ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров в процессе синтеза с выходами 3-9% были получены продукты бис-алкилирования – α,ω -алкилен-бис(ацетамидомалоновые) эфиры, которые достаточно легко выделялись из реакционной массы кристаллизацией из пентена, гексана или петролейного эфира (см. процедуру синтеза 1 или 2).

Константы, спектральные и аналитические данные α,ω -алкилен-бис(ацетамидомалоновых) эфиров 144-148.

1,4-Тетраметилен-бис(ацетамидомалоновый) эфир 144.

Выход 3.5%. Т. пл. 140-142°C (гексан-спирт). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.13 м (4Н, 2CH₂), 1.26 т (12Н, 4CH₃), 2.06 с (6Н, 2Ac), 2.30 м (4Н, 2CH₂CN), 4.24 к (8Н, 4CH₂O), 6.82 с (2Н, 2NH). Найдено, %: С 54.13, 53.95; Н 7.17, 7.23, N .43, 5.37. $C_{22}H_{36}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 54.09; Н 7.43, N 5.73.

1,5-Пентаметилен-бис(ацетамидомалоновый) эфир 145.

Выход 4.7%. Т. пл. 149-151°C (гексан-спирт). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.05-1.38 м (6Н, 3CH₂), 1.25 т (12Н, 4CH₃), 2.05 с (6Н, 2Ac), 2.30 м (4Н, 2CH₂CN), 4.24 к (8Н, 4CH₂O), 6.82 с (2Н, 2NH). Найдено, %: С 55.02, 54.95; Н 7.37, 7.25, N 5.55, 5.47. $C_{23}H_{38}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 54.97; Н 7.62; N 5.57.

1,6-Гексаметилен-бис(ацетамидомалоновый) эфир 146.

Выход 4.6%. Т. пл. 136-138°C (гексан-спирт). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.10-1.30 м (8Н, 4CH₂), 1.26 т (12Н, 4CH₃), 2.05 с (6Н, 2Ac), 2.31 м (4Н, 2CH₂CN), 4.33 к (8Н, 4CH₂O), 6.83 с (2Н, 2NH). Найдено, %: С 56.02, 56.06; Н 7.77, 7.84, N 5.43, 5.38. $C_{24}H_{40}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 55.80; Н 7.80; N 5.42.

Кроме того, продукты бис-алкилирования также были выделены хроматографией реакционной смеси, содержащей целевой ω -галогеналкилацетамидомалоновый эфир и примесный продукт бис-алкилирования, на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ-спирт, 19:1), обычно для этих соединений R_f 0.1-0.2 (хлороформ - ацетон, 10 : 1÷3), (Silufol).

о-Ксилилен-бис(ацетамидомалоновый эфир) 147.

Выход 8.6%. Т. пл. 150-152°C. Данные ТСХ: (хлороформ - ацетон, 10:1), R_f 0.2 (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.31 т (12H, 4CH₃), 2.04 с (6H, 2Ac), 3.60 с (4H, 2CH₂CN), 4.26 к (8H, 4CH₂O), 6.48 с (2H, 2NH), 6.95 м (2H, 2CH, аром.), 7.17 м (2H, 2CH, аром.). Найдено, %: C 57.93, 57.96; H 6.85, 6.91, N 5.13, 5.28. C₂₆H₃₆N₂O₁₀. Вычислено, %: C 58.20; H 6.76; N 5.22.

2-Бутен-1,4-бис(ацетамидомалоновый эфир) 148.

Выход 7.7%. Т. пл. 115-117°C. Данные ТСХ: (бензол - ацетон, 10:3), R_f 0.2 (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.24 т (12H, CH₃), 2.04 с (6H, Ac), 2.98 д (4H, CH₂), 4.22 к (8H, CH₂O), 5.26 м (2H, CH), 5.70 с (2H, NH). Найдено, %: C 54.13, 54.06; H 7.15, 7.21, N 5.73, 5.78. C₂₂H₃₄N₂O₁₀. Вычислено, %: C 54.31; H 7.04; N 5.76.

Примеры процедуры фосфорилирования по Михаэлису-Беккеру.

6-(Диэтоксифосфинил)-гексилацетамидомалоновый эфир 120, ранее полученный путем алкилирования ацетамидомалонового эфира диэтиловым эфиром 6-бромгексилфосфоновой кислоты **102**, был синтезирован нами в соответствии с процедурой, приведенной ниже.

К раствору диэтилфосфита натрия, полученному из 6.2 г (0.045 моль) диэтилфосфита и 1.0 г (0.045 г-а) натрия в 30 мл абсолютного спирта, добавили 17.0 г (0.045 моль) 6-бромгексилацетамидомалонового эфира **138** в 20 мл абсолютного спирта при комнатной температуре. Смесь кипятили при перемешивании 13 часов, осадок отделили, фильтрат упарили в вакууме. Остаток растворили в 80 мл хлороформа и промыли водой (3 × 20 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, упарили в вакууме и остаток перегоняли. Получили 12 г (62.1%) 6-(диэтоксифосфинил)-гексилацетамидомалонового эфира **120**. Константы соединения были близки к данным для этого соединения, полученного ранее путем “прямого” построения целевой молекулы.

3-Диэтоксифосфинил-пропилацетамидомалоновый эфир 117, ранее синтезированный нами путем алкилирования ацетамидомалонового эфира диэтиловым эфиром 3-бромпропилфосфоновой кислоты **98** в тетрагидрофуране, также был получен и путем “обратного” построения молекулы **117**.

Необходимо отметить, что алкилирование ацетамидомалонового эфира α,ω -дигалогеналканами проходит с хорошими выходами целевых ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров в случае 1,4-дигалогеналканов и более длинных алкилендигалогенидов, а также дигалогенидов, содержащих в углеводородной цепочке различные функциональности – двойная связь, ароматическое кольцо, эфирный кислород. Использование в этой процедуре бромистого метилена, 1,2-дибромэтана осложняется

образованием соответствующих циклических азиридинов и азетидинов, идентификация которых была проведена, но выделение индивидуальных циклических соединений с описанием физико-химических характеристик нами не проводилось. В этой связи надо отметить, что использование 1,3-дибромпропана приводит к смеси циклического и ациклического продуктов, однако, содержание в реакционной смеси целевого 3-бромпропилацетамидомалонового эфира было заметно низким (по сравнению с параллельными экспериментами с использованием более длинных α,ω -дигалогенидов), который нами был зафиксирован с использованием ^1H ЯМР спектроскопии. Более длительное нагревание реакционной смеси приводит к уменьшению целевого продукта, вероятно, в результате увеличения образования побочного циклического соединения.

Поэтому мы предложили использование несимметричного 1-хлор-3-бромпропана в синтезе 3-диэтоксифосфинил-пропилацетамидомалонового эфира **117** путем фосфорилирования по Михаэлису-Беккеру смеси 3-хлор- и 3-бромпропилацетамидомалоновых эфиров (без выделения и разделения последних), которая образуется при алкилировании 1-бром-3-хлорпропаном ацетамидомалонового эфира.

3-Диэтоксифосфинил-пропилацетамидомалоновый эфир 117. К раствору натриевой соли ацетамидомалонового эфира, полученной из 20.0 г (0.092 моль) ацетамидомалонового эфира и 2.1 г (0.092 г-а) натрия 40 мл абсолютного спирта, добавили 57.9 г (0.368 моль) 1-бром-3-хлорпропана и образовавшуюся смесь перемешивали при кипении 3 часа, осадок отделили, фильтрат упарили в вакууме, соупарили с ксилолом и толуолом, тщательно удаляя избыток 1-бром-3-хлорпропана. К остатку добавили раствор диэтилфосфита натрия в 50 мл спирта, приготовленный из 16.6 г (0.12 моль) диэтилфосфита и 2.8 г (0.12 г-а) натрия. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 15 часов, осадок отделили, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между хлороформом и водой (120/30, мл), органическую фазу дополнительно промыли водой (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле L40/100 {элюент – хлороформ, хлороформ : изопропанол (3%)}. Выделили 9.4 г (26.1%) фосфоната **117**, ранее описанного как масло, который самопроизвольно кристаллизуется. $R_f \sim 0.4$ (хлф – ац, 5 : 1). Т. пл. 42-43°C. Константы фосфоната **117** соответствуют данным для этого соединения, полученного алкилированием 3-бромпропилфосфонатом **98** ацетамидомалонового эфира.

4-(Диэтоксифосфинил)-бутилацетамидомалоновый эфир 118 ранее полученный путем алкилирования ацетамидомалонового эфира диэтиловым эфиром 6-бромбутилфосфоновой кислоты **100**, был также синтезирован в соответствии с “обратной”

процедурой построения целевой молекулы, приведенной ниже, путем фосфорилирования 4-бромбутилацетамидомалонового эфира **136** по Михаэлису-Беккеру.

Смесь 17.6 г (0.05 моль) 4-бромбутилацетамидомалонового эфира **136**, 8.3 г (0.06 моль) диэтилфосфита, 16.6 г (0.12 моль) тщательно измельченного поташа и 1 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали в 25-30 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 13-17 часов до исчезновения пятна бромида **136** в хроматограмме реакционной массы (R_f 0.7 (хлороформ - ацетон, 10:1), (Silufol)), дополнительный контроль проводили методом ^{31}P ЯМР спектроскопии. По окончании реакции осадок отделили, фильтрат упарили в вакууме. Остаток растворили в 70 мл хлороформа и промыли водой (2×15 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, упарили в вакууме и остаток перегоняли.

Получили 13.8 г (67.4%) 4-(диэтоксифосфинил)-бутилацетамидомалонового эфира **120**. Характеристики вещества были близки к данным для этого соединения, полученного ранее путем алкилирования 4-бромбутилфосфонатом **100** ацетамидомалонового эфира.

Примеры процедуры фосфорилирования по Арбузову.

4-(Диэтоксифосфинил)-бутилацетамидомалоновый эфир **118** был также получен фосфорилированием 4-бромбутилацетамидомалонового эфира **136** по Арбузову.

К 35.2 г (0.1 моль) бромида **136** добавили по каплям при перемешивании в течение 0.5 часа 16.6 г (0.1 моль) триэтилфосфита при 170°C . Смесь дополнительно перемешивали 0.5 часа при 170°C . Перегонкой реакционной массы выделили 28.2 г (68.9%) целевого эфира **118**. Характеристики соединения близки к полученным ранее.

Фосфорилированием по Арбузову с использованием триметилфосфита был получен

4-(Диметоксифосфинил)-2-бутенилацетамидомалоновый эфир **149**.

Смесь 5.2 г (0.015 моль) 4-бром-2-бутенилацетамидомалонового эфира **143** и 2 г (0.016 моль) триметилфосфита перемешивали при 120°C в течение 1.5 часа и хроматографировали на силикагеле, элюент смесь гексан - хлороформ, 1:1, хлороформ. Выход эфира **149** составил 3.6 г (64.1%). Данные ТСХ (хлороформ - ацетон, 5:1), R_f 0.3 (Silufol). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.22 т (6H, CH_3), 2.05 с (3H, Ac), 2.58 дд (2H, CH_2P , J_{PH} 24Гц), 3.03 м (2H, CH_2), 3.74 д (6H, CH_3 , J_{PH} 13Гц), 4.23 к (4H, CH_2O), 5.44 м (2H, 2CH), 6.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м.д.: 30.0. Найдено, %: C 45.23, 45.57, H 7.37, 7.18, N 3.61, 3.48, P 7.85, 7.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_8\text{P} \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 45.34; H 7.10, N 3.53, P 7.80.

3.2.4. Общая “one-pot” процедура синтеза ФА кислот с обратным построением молекулы аминокислоты.

Фосфорилирование ω -галогеналкилацетамидомалоновых эфиров с использованием трис(триметилсилил)фосфита *in situ*

Смесь 0.10 моль соответствующего ω -галогеналкилацетамидомалонового эфира, 0.12 моль фосфористой кислоты и 0.18 моль гексаметилдисилазана смешивали в атмосфере аргона и далее образовавшуюся смесь перемешивали при 100-120°C в течение 4-7 часов, за ходом реакции наблюдали с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии и ТСХ (до полного исчезновения пятна ω -галогеналкилацетамидомалонового эфира в хроматограмме реакционной массы (каплю реакционной массы растворили в ~ 1 мл спирта, упарили, остаток соупарили дважды с хлороформом и наносили на тонкослойную пластинку), (величина R_f исходного эфира находится в пределах 0.65÷0.80 (хлороформ – ацетон = 3÷5 – 1). По окончании реакции к охлажденной реакционной массе медленно, по каплям добавили 70-100 мл спирта, образовавшуюся смесь кипятили в течение часа и упарили в вакууме. Остаток растворили в 150 мл хлороформа и мыли 0.5N раствором соляной кислоты (3×20 мл), удаляя избыток непрореагировавшей фосфористой кислоты. Хлороформный слой упарили в вакууме, образовавшийся маслообразный остаток представляет собой фосфоновую кислоту (**150-153**), содержащую скрытую аминокислотную функцию в виде ацетамидомалонового фрагмента, соединенную с кислой фосфоновой функцией углеводородным фрагментом А (схема 25).

4-(Дигидроксифосфинил)-бутилацетамидомалоновый эфир 150.

Выход (84.1%). Т. пл. 110-112°C. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 1.20 т (6H, 2CH_3), 1.20-1.75 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{P}$), 2.00 с (3H, Ac), 2.16 м (2H, CH_2CN), 4.20 м (4H, CH_2OC). Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 32.6 (pH~1), 24.5 (pH~7, +NaOD). Найдено, %: C 44.25, 44.27; H 6.75, 6.78; N 4.04, 3.97; P 8.68, 8.74. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_8\text{P}$. Вычислено, %: C 44.19; H 6.85, N 3.96, P 8.77.

5-(Дигидроксифосфинил)-амилацетамидомалоновый эфир 151.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 1.14 т (6H, 2CH_3), 1.20-1.80 м (8H, $3\text{CH}_2\text{C} + \text{CH}_2\text{P}$), 1.91 с (3H, Ac), 2.20 м (2H, CH_2CN), 4.12 м (4H, CH_2OC). Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 33.4 (pH~1).

6-(Дигидроксифосфинил)-гексилацетамидомалоновый эфир 152.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 1.27 т (6H, 2CH_3), 1.25-1.90 м (10H, $4\text{CH}_2\text{C} + \text{CH}_2\text{P}$), 2.06 с (3H, Ac), 2.30 м (2H, CH_2CN), 4.20 м (4H, CH_2OC). Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 34.3 (pH~1).

10-(Дигидроксифосфинил)-децилацетамидомалоновый эфир 153.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 1.26 т (6H, 2CH_3), 1.10-1.70 м (18H, $8\text{CH}_2\text{C} + \text{CH}_2\text{P}$), 2.06 с (3H, Ac), 2.32 м (2H, CH_2CN), 4.26 м (4H, CH_2OC). Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 30.0 (pH~1).

К остатку (кислоте-эфиру **150-153**) добавили 120-150 мл 6÷8N соляной кислоты и смесь кипятили в течение 15-17 часов. Охлажденную реакционную массу экстрагировали эфиром или бензолом (2 × 20 мл), кислую водную фазу упарили, остаток соупарили дважды с водой и хроматографировали на катионите (элюент – 0.5÷0.7N HCl), положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме, остаток растворили в 30-40 мл водного спирта (~1 : 3÷4) и добавили 0.15-0.20 моль эпихлоргидрина или окиси пропилена. Целевая аминокислота кристаллизовалась из раствора в свободном виде. После дополнительной кристаллизации из воды или водного спирта с последующей сушкой были выделены аналитически чистые образцы ФА кислот. При выделении аминокислот в виде гидрохлоридов суммарный кислый элюат с положительной реакцией на нингидрин упарили в вакууме и остаток обработали смесью 0.1 N HCl - ацетон (3-6 : 1). Константы ФА кислот были близки к физико-химическим и спектральным данным этих соединений, полученных ранее путем “прямого” построения молекулы аминокислоты. Выходы ФА кислот составили от 58 до 75% (считая на исходный ω-галогеналкилацетамидомалоновый эфир).

ω-(Диметоксифосфинил)-алкилацетамидомалоновые эфиры 154-157 были синтезированы путем обработки соответствующих фосфоновых кислот **150-153**, содержащих ацетамидомалоновый фрагмент, избытком (~4-5 эквивалента) триметилортоформиата при кипении смеси в течение 3 часов. После удаления в вакууме непрореагировавшего триметилортоформиата и образовавшихся метанола и метилформиата остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ) и получили аналитически чистые диметилвые эфиры **154-157**.

5-(Диметоксифосфинил)-амилацетамидомалоновый эфир 154.

Выход (58.2%), n_D^{20} 1.4640. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.27 т (6H, 2CH_3), 1.10-1.80 м (8H, $3\text{CH}_2\text{C} + \text{CH}_2\text{P}$), 2.06 с (3H, Ac), 2.33 м (2H, CH_2CN), 3.74 д (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$, $^3J_{\text{PH}}$ 11.0 Гц), 4.25 м (4H, $2\text{CH}_2\text{OC}$), 6.82 с (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 35.3. Найдено, %: C 48.45, 48.37; H 7.80, 7.88; N 3.59, 3.52; P 7.87, 7.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}$. Вычислено, %: C 48.60; H 7.65, N 3.54, P 7.83.

7-(Диметоксифосфинил)-гептилацетамидомалоновый эфир 155.

Выход (63.2%), n_D^{20} 1.4655. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (6H, 2CH_3), 1.05-1.80 м (12H, $5\text{CH}_2\text{C} + \text{CH}_2\text{P}$), 2.05 с (3H, Ac), 2.31 м (2H, CH_2CN), 3.73 д (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$, $^3J_{\text{PH}}$ 11.0 Гц), 4.25 м (4H, $2\text{CH}_2\text{OC}$), 6.81 с (1H, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 35.7. Найдено, %: C 50.93, 50.83; H 8.11, 8.17; P 7.35, 7.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$. Вычислено, %: C 51.06; H 8.09, P 7.31.

5-(Диметоксифосфинил)-3-окса-амилацетамидомалоновый эфир 156.

Выход (60.1%), n_D^{20} 1.4635. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.25 т (6H, 2CH_3), 2.05 дт (2H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 17.7 Гц), 2.07 с (3H, Ac), 2.58 т (2H, CH_2CN), 3.56 дт (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{P}$, $^3J_{\text{PH}}$ 13.0

Гц), 3.65 т (2Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 3.74 д (6Н, $2\text{CH}_3\text{O}$, $^3J_{\text{PH}}$ 11.2 Гц), 4.20 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{OC}$), 7.44 с (1Н, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 31.8. Найдено, %: С 45.13, 45.23; Н 7.32, 7.27; Р 7.73, 7.65. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_9\text{P}$. Вычислено, %: С 45.34; Н 7.10, Р 7.79.

о-(Диметоксифосфинилметил)-бензилацетамидомалоновый эфир 157.

Выход (53.5%). Т. пл. 105-108°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.28 т (6Н, 2CH_3), 2.10 с (3Н, Ac), 3.18 д (2Н, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 22.0 Гц), 3.64 д (6Н, $2\text{CH}_3\text{O}$, $^3J_{\text{PH}}$ 11.0 Гц), 3.76 с (2Н, CH_2CN), 4.27 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{OC}$), 6.70 с (1Н, NH), 7.00-7.36 м (4Н, 4CH аром.). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 29.2. Найдено, %: С 52.95, 52.88; Н 7.02, 7.11; Р 7.33, 7.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_8\text{P}$. Вычислено, %: С 53.15; Н 6.57, Р 7.21.

Как было отмечено выше, для подтверждения превращений, протекающих в соответствии со схемой **25** некоторые фосфоновые кислоты **25.2**, образующиеся после алкоголиза силиловых эфиров **25.1**, были переведены в диэтиламмониевые соли **158-161** состава 1:1 путем обработки кислот **25.2** одним эквивалентом диэтиламина в спирте. Соли были очищены перекристаллизацией из водного ацетона, строение подтверждено данными ЯМР и элементного анализа.

4-(Дигидроксифосфинил)-бутилацетамидомалоновый эфир, диэтиламмониевая соль 158. Выход 56.8% (считая на исходный 4-бромбутилацетамидомалоновый эфир **136**). Т. пл. 115-118°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.26 м (12Н, 4CH_3), (1.10-1.60) м (6Н, $3\text{CH}_2\text{C}$), 2.05 с (3Н, Ac), 2.30 м (2Н, CH_2CN), 2.92 дк (4Н, CH_2N), 4.25 к (4Н, $2\text{CH}_2\text{O}$), 6.95 с (1Н, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 25.4. Найдено, %: С 47.73, 47.77; Н 8.05, 8.08; N 6.28, 6.27; Р 7.00, 7.04. $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$. Вычислено, %: С 47.88; Н 8.27, N 6.57, Р 7.26.

5-(Дигидроксифосфинил)-амилацетамидомалоновый эфир, диэтиламмониевая соль 159. Выход 47.8% (считая на исходный бромид **137**). Т. пл. 131-134°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.27 м (12Н, 4CH_3), (1.10-1.70) м (8Н, $4\text{CH}_2\text{C}$), 2.05 с (3Н, Ac), 2.30 м (2Н, CH_2CN), 2.90 дк (4Н, CH_2N), 4.20 к (4Н, $2\text{CH}_2\text{O}$), 6.92 с (1Н, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 25.2. Найдено, %: С 48.94, 48.88; Н 8.53, 8.58; N 6.40, 6.46; Р 6.90, 6.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$. Вычислено, %: С 49.08; Н 8.47, N 6.36, Р 7.03.

6-(Дигидроксифосфинил)-гексилацетамидомалоновый эфир, диэтиламмониевая соль 160. Выход 50.3% (считая на исходный бромид **138**). Т. пл. 110-112°C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.32 м (12Н, 4CH_3), (1.10-1.60) м (10Н, $5\text{CH}_2\text{C}$), 2.06 с (3Н, Ac), 2.32 м (2Н, CH_2CN), 2.94 дк (4Н, CH_2N), 4.26 к (4Н, $2\text{CH}_2\text{O}$), 6.92 с (1Н, NH). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 26.2. Найдено, %: С 49.98, 50.02; Н 8.80, 8.77; N 6.00, 6.05; Р 6.45, 6.57. $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$. Вычислено, %: С 50.21; Н 8.65, N 6.16, Р 6.81.

10-(Дигидроксифосфинил)-децилацетамидомалоновый эфир, диэтиламмониевая соль 161. Выход 52.2% (считая на исходный бромид **140**). Т. пл. 104-106°C. Спектр ^1H ЯМР

(CDCl₃, δ, м. д.): 1.26 м (12H, 4CH₃), (1.10-1.60) м (18H, 9CH₂C), 2.06 с (3H, Ac), 2.28 м (2H, CH₂CN), 2.92 дк (4H, CH₂N), 4.24 м (4H, 2CH₂O), 6.90 с (1H, NH). Спектр ³¹P ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 26.0. Найдено, %: С 53.85, 53.96; Н 8.93, 8.90; N 5.25, 5.18; Р 5.83, 5.77. C₂₃H₄₇N₂O₈P. Вычислено, %: С 54.15; Н 9.28, N 5.49, Р 6.07.

Ниже приведены данные *новых* аминокислот, полученных путем совмещения процессов фосфорилирования и образования фосфорилирующего агента в методологии “обратного” построения молекул ФА кислот

2-Амино-9-фосфонононановая кислота (AP9) 162.

Выход 61.1% (считая на исходный 7-бромгептилацетамидомалоновый эфир **139**). Т. пл. 207-208°C. ¹H ЯМР (D₂O+DCl, δ, м. д.): 1.250-1.90 м (14H, 7×CH₂), 3.80 т (1H, CHN). ³¹P ЯМР (D₂O+NaOD, pH ~ 7, δ, м. д.): 27.5. Найдено, %: С 42.53, 42.48; Н 8.07, 8.15; N 5.44, 5.48; Р 12.27, 12.37. C₉H₂₀NO₅P. Вычислено, %: С 42.69, Н 7.96, N 5.53, Р 12.23.

о-Фосфонометил-фенилаланин 163.

Выход 66.3% (считая на исходный о-хлорметил-бензилацетамидомалоновый эфир **142**). Т. пл.: 185-188°C (размягчение), 238-244°C (плавление с разложением). ¹H ЯМР (D₂O+DCl, δ, м. д.): 2.85-3.25 м {4H; (2H, CH₂C+2H, CH₂P, ²J_{PH} 19.1 Гц)}, 4.00 с (широкий) (1H, CHN), 7.23 м (4H, аром.). ³¹P ЯМР (D₂O+NaOD, pH ~ 5, δ, м. д.): 20.8. ¹³C ЯМР (D₂O+DCl, δ, м. д.): 31.03 д (C⁶, ¹J_{PC} 130.5 Гц), 32.61 (C³), 131.33 д (C⁵, ²J_{PC} 8.5 Гц), 132.71 д (C⁴, ³J_{PC} 6.0 Гц) (последние два сигнала – орто-углероды ароматического о-ксилиленового фрагмента). Найдено, %: С 43.13, 43.15; Н 6.07, 6.10; N 5.27, 5.15; Р 10.85, 10.97. C₁₀H₁₄NO₅P×H₂O. Вычислено, %: С 43.33, Н 5.82, N 5.05, Р 11.17.

II. 4. ω-Фосфиноксидные аналоги моноаминодикарбоновых кислот.

Модификация фосфорсодержащего фрагмента молекулы ФА, синтез фосфиноксидов в методологии “прямого” и “обратного” построения целевой молекулы аминокислоты.

Синтез ω-(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалоновых эфиров 169-173.

Процедура А. Смесь натриевой соли ацетамидомалонового эфира, полученной из 0.05 г атома металлического натрия и 0.05 моля ацетамидомалонового эфира в 50 мл этанола с последующим удалением растворителя в вакууме, с 0.05 моля соответствующего ω-бромалкилдифенилфосфиноксида (**111-114**) в 70-80 мл кипящего тетрагидрофурана перемешивали в течение 13÷17 часов (за ходом реакции следили с использованием методов ТСХ и ³¹P ЯМР). После удаления осадка фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 100

мл хлороформа и промыли водой (3×25 мл). Органический слой высушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - бензол : хлороформ 1 :1, хлороформ).

Процедура Б. Смесь 0.024 моля дифенилфосфинистой кислоты, 0.04 моля тщательно измельченного сухого поташа, 0.1 г тетрабутиламмоний бромида и 0.02 моля соответствующего ω -бромалкилацетамидомалонового эфира (**136-138**) в 50 мл кипящего абсолютного бензола или тетрагидрофурана перемешивали в течение 8÷11 часов (анализ реакционной проводили методом ТСХ на силуфол, хлороформ - ацетон = 5:1). Далее реакционную массу обработали в соответствии с процедурой А, с тем изменением, что органический слой тщательно мыли насыщенным раствором соды для удаления побочной дифенилфосфиновой кислоты. В некоторых случаях продукт реакции после сушки органической фазы над сульфатом и удаления хлороформа кристаллизовался из эфира или смеси эфир-гексан, после дополнительной перекристаллизации из смеси эфир-спирт или гексан-спирт получили аналитически чистый ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалоновый эфир **169-173**, поэтому дополнительную хроматографию на силикагеле не проводили.

Процедура В. Смесь 0.02 моля ацетамидомалонового эфира, 0.02 моля соответствующего ω -бромалкилдифенилфосфиноксида (**111-114**), 0.04 моля тщательно измельченного сухого карбоната калия или цезия в 50 мл кипящего тетрагидрофурана перемешивали в течение 13÷15 часов. Осадок удалили, фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между хлороформом и водой (70/20 мл): органическую фазу дополнительно промыли водой (2×20 мл), сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - бензол : хлороформ 1:1, хлороформ). Выходы, температуры плавления, аналитические и спектральные данные (^1H , ^{31}P ЯМР) соединений находятся в таблицах **12, 13**.

Синтез ω -фосфиноксидов- α -аминокислот **164-168**.

Гидролиз эфиров **169-173**.

0.01 Моля соответствующего ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалонового эфира **169-173** в 25 мл 6N HCl кипятили в течение 13÷17 часов. Реакционную массу упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси ацетон – 0.2N HCl (5:1) и выделили гидрохлориды фосфиноксидо-аминокислот **164, 166, 168**, для выделения аминокислот в свободном виде остаток растворили в водном спирте и обработали 0.02 моля окиси пропилена при температуре 40-50°C. Обычно фосфиноксид-аминокислота не кристаллизовалась из водного спирта, поэтому образовавшуюся смесь упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из эфира, перекристаллизацией из смеси этанол-эфир, ацетон-эфир выделили свободные аминокислоты

165, 167. Соединения **164-168** представляют собой белые кристаллические вещества с нечеткой точкой плавления (разложения).

Синтез α -амино- ω -(дифенилфосфинил)карбоновых кислот **164-168** без выделения эфиров **169-173**.

Смесь 0.02 моля дифенилфосфинистой кислоты, 0.011 моля гексаметилдисилазана и 0.017 моля ω -бромалкилацетамидомалонового эфира (**136-138**) в 10 мл кипящего абсолютного толуола перемешивали в течение 13-17 часов. Реакционную массу упарили, остаток растворили в 50 мл хлороформа и по каплям при энергичном перемешивании и охлаждении раствора добавили 10 мл воды. Органический слой промыли щелочной водой (3×20 мл) для удаления побочной дифенилфосфиновой кислоты, затем кислой водой (до pH водной фазы ~7), водой и упарили в вакууме.

Маслообразный остаток представлял собой смесь ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалонового эфира **169-172**, ранее выделенного (в соответствии с процедурой А, Б или В), охарактеризованного и представленного в таблице **12,13**, а также его производного, образовавшегося в результате гидролиза и декарбоксилирования, - этилового эфира α -(N-ацетил)амино- ω -(дифенилфосфинил)карбоновой кислоты $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NHAc})\text{COOEt}$. В случае фосфорилирования 6-бромгексилацетамидомалонового эфира **138** фосфиноксид-эфир ($n=6$) был выделен в индивидуальном виде кристаллизацией из эфира, спектральные и аналитические данные этилового эфира 2-(N-ацетил)амино-8-дифенилфосфинил-октановой кислоты **173** находятся в таблице **14,15**.

К остатку добавили 50 мл 6N HCl, раствор кипятили 13-15 часов, упарили в вакууме и остаток хроматографировали на Dowex 50W(H⁺), (элюент - H₂O; 0.3N HCl). Фракции, положительные на нингидрин, упарили и остаток кристаллизовали из смеси эфир-ацетон или эфир-спирт, выделяя аминокислоту (I) в виде гидрохлорида. Для выделения свободной аминокислоты элюат, содержащий гидрохлорид аминокислоты, обработали избытком окиси пропилен в водном спирте, часто целевая аминокислота не кристаллизовалась из водного спирта, поэтому образовавшуюся смесь упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовывали из эфира или из смеси эфир-ацетон.

Таблица 14

Выходы, температуры плавления и усредненные данные элементного анализа α -амино- ω -(дифенилфосфинил)карбоновых кислот **164-168** и

ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалоновых эфиров **169-173**

N	n	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	Р		С	Н	Р
164	2	58.1	204-209a	56.2	5.7	8.7	$C_{16}H_{19}ClNO_3P$	56.6	5.6	9.1
165	3	71.0	253-257	63.8	6.5	9.3	$C_{17}H_{20}NO_3P$	64.3	6.4	9.8
166	4	67.3	140-147a	58.4	6.3	8.3	$C_{18}H_{23}ClNO_3P$	58.8	6.3	8.4
167	5	63.9	193-198	65.7	6.7	8.6	$C_{19}H_{24}NO_3P$	66.1	7.0	9.0
168	6	63.7	133-137a	60.3	7.0	8.1	$C_{20}H_{27}ClNO_3P$	60.7	6.9	7.8
169	2	80.1	165-167	61.5	6.0	6.6	$C_{23}H_{28}NO_6P$	62.0	6.3	7.0
170	3	70.4	127-128	62.6	6.9	6.3	$C_{24}H_{30}NO_6P$	62.7	6.6	6.7
171	4	64.1	115-117	63.2	6.8	6.2	$C_{25}H_{32}NO_6P$	63.4	6.8	6.5
172	5	60.1	123-125	63.7	7.2	6.1	$C_{26}H_{34}NO_6P$	64.1	7.0	6.4
173^б	6	43.3	137-138	66.8	7.3	7.0	$C_{24}H_{32}NO_4P$	67.1	7.5	7.2

Примечание: а) гидрохлорид, б) данные для $Ph_2P(O)(CH_2)_6CH(NHAc)COOEt$

Таблица 15

Данные ^1H и ^{31}P ЯМР спектров α -амино- ω -(дифенилфосфинил) карбоновых кислот **164-168** и ω -(дифенилфосфинил)алкилацетамидомалоновых эфиров **169-173**

Химические сдвиги, м.д.							
N	n	NH, 1H, с ^а	CH ₂ O, 4H, к	(CH ₂) _n , м	CH	CH ₃	³¹ P
164	2	-	-	2.48 (2H), 2.02 (2H)	4.08	-	40.1
165	3	-	-	2.10 (2H), 1.90 (2H), 1.74 (2H)	3.84	-	41.0
166	4	-	-	2.31 (2H), 1.80 (2H), 1.43 (4H)	3.92	-	41.9
167	5	-	-	1.67 (2H), 1.23 (2H), 0.75 (6H)	3.42	-	41.9
168	6	-	-	2.36 (2H), 1.86 (2H), 1.40 (8H)	4.00	-	42.4
169	2	6.96	4.22	2.58 (2H), 2.24 (2H)	2.02 ^б	1.22	33.1
170	3	6.78	4.18	2.45 (2H), 2.28 (2H), 1.47 (2H)	1.95 ^б	1.18	32.4
171	4	6.85	4.18	2.26 (4H), 1.64 (2H), 1.30 (2H)	2.00 ^б	1.22	32.6
172	5	6.82	4.20	2.28 (4H), 1.60 (2H), 1.40 (2H), 1.12 (2H)	2.00 ^б	1.23	32.8
173^в	6	6.38 д ^г	4.18	2.26 (2H), 1.66 (4H), 1.38 (4H), 1.28 (2H)	2.02 ^б	1.28	33.2

Примечание: а) уширенный синглет, б) с (3H, Ac)с, в) данные для Ph₂P(O)(CH₂)₆CH(NHAc)COOEt, г) 4.54 дт (1H,CH).

3.2.5. Бис(ω -амино- ω -карбоновые) фосфиновые кислоты симметричного строения.

Двойная реакция Арбузова.

Общая процедура синтеза бис(ω -амино- ω -карбоновых) фосфиновых кислот симметричного строения.

Колоночная хроматография эфиров **175, 176** на силикагеле по сравнению с хроматографией кислот **174, 177, 178** более удобна. Полученные таким образом фосфиновые кислоты или их эфиры подвергались кислотному гидролизу с последующей ионообменной хроматографией на катионите и выделением бисаминокарбоновых кислот симметричного строения, содержащих в центре молекулы гидроксифосфорильную функцию. Новые фосфорсодержащие аминокислоты **179-183** представляют собой кристаллические вещества с характерной нечеткой точкой плавления (с разложением).

Синтез бис{ ω, ω' -диэтоксикарбонил- ω -(N-ацетил)аминоалкил}фосфиновых кислот **175, 177, 178**.

Смесь 0.025 моль гипофосфита аммония, 0.04 моль $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ и 0.05 моль соответствующего ω -галогеналкилацетамидомалонового эфира **137, 141, 142** перемешивали при 110-120°C в течение 10-13 часов. К охлажденной реакционной массе медленно, по каплям добавили 50 мл спирта и после самоохлаждения смесь кипятили 30 мин. Реакционную массу упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа и промыли водой (3×10 мл). Хлороформный экстракт сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле "Silpearl", элюент - хлороформ, хлороформ-изопропанол (5%).

Бис{ ω, ω' -диэтоксикарбонил- ω -(N-ацетил)аминоалкил}фосфиновые кислоты **174, 176** получены взаимодействием 0.025 моль H_2POOK , 0.04 моль $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ и 0.025 моль NH_4Cl и 0.05 моль 4-бромбутил-(**136**) или 6-бромгексил-(**138**) ацетамидомалоновых эфиров, соответственно, при перемешивании реакционной смеси при 110-120°C в течение 13-15 часов. Дальнейшую обработку реакционной массы проводили аналогично получению **175, 177, 178**.

Этиловые эфиры бис{ ω, ω' -диэтоксикарбонил- ω -(N-ацетиламино)алкил}фосфиновых кислот (**175, 176**) получили взаимодействием 0.025 моль H_2POONH_4 или смеси 0.025 моль H_2POOK и 0.025 моль NH_4Cl со смесью 0.04 моль $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ и 0.05 моль ω -бромирацетамидомалонового (**137**) или ω -бромгексилацетамидомалонового (**138**) эфира, с последующим кипячением "сырого продукта" с избытком (0.125 моль) триэтилортоформиата в течение 3 часов с насадкой Дина-Старка для удаления образующихся этанола и этилформиата

из сферы реакции. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (L 100/160), элюент -бензол, бензол-изопропанол (3-7%).

Бис(ω -гидроксикарбонил- ω -аминоалкил)фосфиновые кислоты 179-183. Смесь 0.012 моль фосфината **174-178** и 50 мл 8N соляной кислоты кипятили 14 часов. Реакционную массу охладили и экстрагировали эфиром (2×15 мл). Водную фазу концентрировали в вакууме и избыток хлористого водорода удалили соупариванием остатка с дистиллированной воды (3×10 мл). Маслообразный остаток растворили в 30 мл водного спирта (1:4) и обработали 0.04÷0.05 моль окиси пропилен. Выпавший осадок промыли спиртом и сушили.

Ниже приведены некоторые процедуры синтеза.

Бис{5,5-диэтоксикарбонил-5-(N-ацетил)амино-амил}фосфиновая кислота 174. Смесь 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 16.9 г (0.048 моль) 4-бромбутилацетамидомалонового эфира **136** перемешивали при 110-120°C в течение 10 часов. К охлажденной реакционной массе медленно, по каплям добавили 20 мл спирта, и после самоохлаждения смесь дополнительно кипятили 30 мин и упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (3×10). Хлороформный экстракт сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле 100/250, элюент - хлороформ, хлороформ-изопропанол 10:(1-3). R_f 0.1 (Silufol, хлороформ-ацетон 5:1), выход 7.5 г (51%) **174**.

Бис(5-гидроксикарбонил-5-аминоамил)фосфиновая кислота 179. Смесь 7.0 г (0.012 моль) кислоты **174** и 35 мл 8N соляной кислоты кипятили 14 часов. Реакционную массу охладили, мыли эфиром (2×15). Кислую водную фракцию упарили в вакууме и “дымящийся” остаток соупарили несколько раз с водой для удаления избытка хлористого водорода. Маслообразный остаток растворили в 20 мл смеси спирт-вода (9:1), к раствору добавляли 3 мл эпихлоргидрина и оставили на ночь. Выпавший осадок промывали спиртом, сушили в высоком вакууме в присутствии пятиоксида фосфора при ~100°C. Выход 2.5 г (70%) **179**.

Бис(6,6-диэтоксикарбонил-6-N-ацетиламино-гексил)фосфиновая кислота, этиловый эфир 175. Кислота получена аналогично **174** взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 17.6 г (0.048 моль) 5-бромамилацетамидомалонового эфира **137**, выделена в виде этилового эфира кипячением “сырого продукта” с 8.0 мл (0.048 моль) триэтилортоформиата в течение 2 часов с насадкой Дина-Старка с отгонкой этанола. Избыток триэтилортоформиата удаляли в вакууме (13-15 мм рт ст), остаток хроматографировали на силикагеле (L 100/250), элюент - бензол, бензол-изопропанол (3-7%). Получили 6.7 г (42% считая на гипофосфит аммония) **175** R_f 0.45 (Silufol, хлф.-ац. 1:1).

Бис(6-гидроксикарбонил-6-аминогексил)фосфиновая кислота 180 получена гидролизом 6.0 г (0.009 моль) этилового эфира **175** с кипением в 30 мл 8N HCl в течение 15 часов. Хроматография на ионообменной смоле Dowex 50W(H⁺), (элюент - вода, 0.5-1.0 N HCl) с последующей обработкой элюата с положительной реакцией на нингидрин окисью пропилена и получили 2.1 г (68 %) **180**.

Бис{6,6-диэтоксикарбонил-6-(N-ацетил)амино-3-окса-гексил}фосфиновая кислота 177 получена взаимодействием 2.0 г (0.024 моль) гипофосфита аммония, 10.0 мл (0.048 моль) ГМДС и 17.7 г (0.048 моль) 3-окса-5-бромамилацетамидомалонового эфира **141**. Получили 8.0 г (52%) **177**.

Бис(3-окса-6-гидроксикарбонил-6-амино-гексил)фосфиновая кислота 182 получена гидролизом 7.2 г (0.011 моль) **177** в 35 мл 8N HCl. Получили 2.4 г (62%) **182**.

Бис[o-{(N-ацетиламино)-диэтилмалонил-метил}-бензил]фосфиновая кислота 178 получена взаимодействием 10.6 г (0.030 моль) о-хлорметил-бензилацетамидомалонового эфира **142**, 1.4 г (0.016 моль) гипофосфита аммония и 6.9 мл (0.032 моль) ГМДС. Получили 4.2 г (40%) **178**.

Бис[o-(2-амино-2-гидроксикарбонилэтил)бензил]фосфиновая кислота 183 получена аналогично **180** гидролизом 4.0 г (0.006 моль) кислоты **178** в 20 мл 8N HCl. Получили 1.5 г (63%) **183**.

Выходы и данные ³¹P и ¹H ЯМР спектров соединений **174-178** приведены в таблице 16. Выходы, физико-химические характеристики, данные ³¹P и ¹H ЯМР спектров и элементного анализа соединений **179-183** приведены в таблице 17.

Таблица 16.

Выходы, физико-химические характеристики и данные ЯМР ^{31}P и ^1H спектровбис[(ω , ω -диэтоксикарбонил- ω -N-ацетиламино)алкил]фосфиновых кислот $\text{HOOP}[-\text{A}-\text{C}(\text{NHAc})(\text{COOEt})_2]_2$ **174-178**

N°	A	Выход, ^a %	Т.пл., °C	Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д
174	$(\text{CH}_2)_4$	51	масло	57.3	1.22 т (12H, CH_3); 1.60 м (12H, CH_2); 2.00 с (6H, Ac); 2.30 м (4H, CH_2CN); 4.21 к {8H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ }; 7.00 уш.с (2H, NH); 9.36 уш.с (1H, POOH)
175	$(\text{CH}_2)_5^b$	42	масло	53.4	1.26 т (12H, CH_3); 1.33 т (3H, CH_3); 1.65 м (16H, CH_2); 2.05 с (6H, Ac); 2.23 м (4H, CH_2CN); 4.05 к (2H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$); 4.22 к (8H, CH_2O); 6.95 уш.с (2H, NH);
176	$(\text{CH}_2)_6^b$	39	масло	53.5	1.23 т (12H, CH_3); 1.30 т (3H, CH_3); 1.60 м (20H, CH_2); 2.00 с (6H, Ac); 2.20 м (4H, CH_2CN); 4.10 к (2H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$); 4.22 к (8H, CH_2O);
177	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	52	масло	50.4	1.25 т (12H, CH_3); 2.00 м (4H, CH_2CN); 2.05 с (6H, Ac); 2.60 м (4H, CH_2P); 3.50 м (8H, CH_2OCH_2); 4.20 к (8H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$); 6.75 уш. с (2H, NH);
178	$o\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	40	165-167 (спирт-гексан)	50.7	1.29 т (12H, CH_3); 1.96 с (6H, Ac); 2.88 д (4H, CH_2P , J_{PH} 16 Гц); 3.45 уш.с (4H, CH_2CN); 4.23 к (8H, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$); 6.66 уш.с (2H, NH); 7.05 (8H, Ph); 9.60 уш.с (1H, POOH)

Примечание: а) Считая на гипофосфит аммония или калия. б) Соединение выделено в виде этилового эфира.

Таблица 17

Выходы, физико-химические характеристики, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{31}P и ^1H
 бис[ω-гидроксикарбонил-ω-аминоалкил]фосфиновых кислот $\text{HOOP}[-\text{A}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$ **179-183**

N°	A	Выход, %	Т.пл., °C	Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.	Спектр ^1H ЯМР, ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д
179	$(\text{CH}_2)_4$	70	241-246	60.7	1.20 м (8H, CH_2); 1.45 м (4H, CH_2); 1.60 м (4H, CH_2); 3.73 т(2H, CH)
180	$(\text{CH}_2)_5$	68	267-272	61.7	1.16 м (12H, CH_2); 1.50 м (4H, CH_2); 1.64 м (4H, CH_2); 3.77 т(2H, CH)
181	$(\text{CH}_2)_6$	65	236-241	62.5	1.00 м (16H, CH_2); 1.38 м (4H, CH_2); 1.54 м (4H, CH_2); 3.70 т(2H, CH)
182	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	62	283-287	50.4	1.90 м (4H, CH_2); 2.20 м (4H, CH_2); 3.70 м (4H, CH_2O); 3.80 м (4H, CH_2O); 3.80 м (2H, CH)
183	$\text{o}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	63	265-268	47.7(pH~1) 36.4(pH~6) ^a	3.00 д (4H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 14 Гц); 3.18 с (4H, CH_2CN); 3.96 уш.с (2H, CHN); 7.18 уш.с (8H, Ph)

Примечание: а) $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$

Продолжение таблицы 15.

N°	Найдено, %		Брутто формула	Вычислено, %	
	C	H		C	H
179	46.23 ; 46.59	8.02 ; 8.20	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$	46.74	8.17
180	49.50 ; 50.16	8.48 ; 8.72	$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$	49.99	8.69
181	52.42 ; 52.69	9.01 ; 9.15	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$	52.73	9.13
182	42.65 ; 42.40	7.49 ; 7.35	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$	42.35	7.41
183	59.32 ; 59.24	6.13 ; 6.40	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$	59.40	6.23

3.2.6. Синтез фосфиновых ω -амино- ω -карбоновых кислот несимметричного строения на основе метода *one-pot* формирования двух фосфор-углеродных связей.

Общая процедура синтеза.

Смесь 0.10 моль гипофосфита аммония, 0.15 моль гексаметилдисилазана и 0.12 моль стирола кипятили с перемешиванием в течение 4-5 часов. К нагретой реакционной массе постепенно, порциями добавляли раствор 0.10 моль соответствующего ω -галогеналкилацетамидомалонового эфира в 15-20 мл хлороформа и 10.5 мл (0.05 моль) гексаметилдисилазана и образовавшийся раствор перемешивали при кипении дополнительно 5-6 часов. К охлажденной реакционной массе медленно, по каплям добавляли 50-70 мл спирта, образовавшуюся смесь кипятили в течение часа и легколетучие продукты удалили в вакууме. Маслообразный остаток распределили между хлороформом и водой (100/20, мл), органический слой мыли 0.2 N раствором HCl (2×20 мл), сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ : изопропанол = 10÷20 : 1) и выделили соответствующую кислоту **184-186**.

В соответствии с другой процедурой остаток перед хроматографией обработали избытком (30-40 мл) триметилортоформиата. Смесь кипятили в течение 3 часов и отогнали образовавшиеся метанол, метилформиат и избыток триметилортоформиата. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ – изопропанол = 100 : 3) и получили соответствующий метиловый эфир **187-189**.

Хроматографическая очистка эфиров более проста и удобна и требует меньших количеств элюента. Несмотря на дополнительную стадию получения эфиров, выходы последних (**187-189**) представляют собой немного `большие значения по сравнению с выходами кислот (**184-186**), считая на исходный аммоний гипофосфит в обоих случаях (таблица 18).

Фосфиновые аминокарбоновые кислоты **190-193** были выделены после гидролиза фосфиновых кислот **184-186** или соответствующих эфиров **187-189** в 6N HCl без дополнительной хроматографии целевых аминокислот на катионите, т.к. исходные эфиры и кислоты были очищены хроматографией на силикагеле.

Ниже приведены некоторые синтетические процедуры.

5-(N-Ацетил)амино-5,5-бис(этоксикарбонил)-амил-фенетилфосфиновая кислота 184.
Смесь 4.1 г (0.05 моль) гипофосфита аммония, 16.8 мл (0.08 моль) гексаметилдисилазана, 6.9 мл

(0.06 моль) стирола перемешивали 5 часов при 120°C. К реакционной массе добавили 17.6 г (0.05 моль) 4-бромбутилацетамидомалонового эфира, растворенного в смеси 10 мл абсолютного хлороформа и 8.0 мл (0.04 моль) гексаметилдисилазана, перемешивали 4 часа при 100-120°C. Реакционную массу охладили, добавили 50 мл спирта, и образовавшийся раствор кипятили в течение часа и упарили в вакууме. Остаток растворили в 100 мл хлороформа, мыли раствором 0.2 N HCl (2×25 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили. Остаток хроматографировали на силикагеле (100/250), элюент - хлороформ-изопропанол 10:1, R_f 0.2 (silufol, хлф.-ац. 4:1). Получили 12.4 г (56%) **184**.

6-(N-Ацетил)амино-6,6-бис(этоксикарбонил)]-гексил-фенетилфосфиновая кислота 185 получена аналогично **184** взаимодействием 4.1 г (0.05 моль) гипофосфита аммония, 21.0 мл (0.10 моль) ГМДС, 6.9 мл (0.12 моль) стирола, с последующим добавлением 18.3 г (0.05 моль) 5-бромамилацетамидомалонового эфира, растворенного в 10 мл абсолютного хлороформа. Получили 11.6 г (51%) **185**.

Метилловый эфир 6-(N-ацетил)амино-6,6-бис(этоксикарбонил)гексил-фенетилфосфиновой кислоты 187. Смесь 9.1 г (0.02 моль) кислоты **185** и 7.0 мл (0.06 моль) триметилортоформиата кипятили 3 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триметилортоформиата удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (100/250), элюент - хлороформ. R_f 0.3 (silufol, хлф.-ац. 4:1). Получили 8.1 г **187**.

Метилловый эфир 3-окса-6-(N-ацетил)амино-6,6-бис(этоксикарбонил)гексил-фенетилфосфиновой кислоты 189. Смесь 4.1 г (0.10 моль) гипофосфита аммония, 17.0 мл (0.08 моль) гексаметилдисилазана и 6.9 мл (0.06 моль) стирола перемешивали 5 часов при 120°C. К реакционной массе добавили раствор 18.4 г (0.05 моль) 3-окса-5-бромамилацетамидомалонового эфира **141** в 10 мл абсолютного хлороформа и 8.0 мл (0.04 моль) гексаметилдисилазана, и образовавшуюся смесь перемешивали при 100-120°C в течение 4 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной массе, добавили 50 мл спирта, и смесь кипятили в течение часа, растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 8.0 мл (0.08 моль) триметилортоформиата и кипятили 3 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триметилортоформиата удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (100/250), элюент - хлороформ. R_f 0.3 (silufol, хлф.-ац. 4:1). Получили 14.8 г **189**. (Приведены ^1H и ^{31}P ЯМР спектры).

5-Амино-5-гидроксикарбонил-амил-фенетилфосфиновая кислота 190. Смесь 4.4 г (0.01 моль) кислоты **184** и 15 мл 6N соляной кислоты кипятили в течение 12 часов. Реакционную массу охладили, экстрагировали эфиром (2×10 мл). Водную фазу упарили,

газообразный HCl удалили многократным (3-4 раза) соупариванием с дистиллированной водой. Остаток растворили в 10 мл спирта, к раствору добавили по каплям 1.6 мл (0.02 моль) эпихлоргидрина, реакционную массу оставили на ночь. Выпавший осадок отфильтровали, мыли спиртом, сушили в высоком вакууме над P_2O_5 при 110°C. Получили 2.0 г **190**.

Выходы, физико-химические характеристики, данные спектров ЯМР ^{31}P и 1H и элементного анализа кислот **184-186**, метиловых эфиров **187-189** и ω -амино- ω -гидроксикарбонил-алкил-фенетилфосфиновых кислот **190-193** приведены в таблицах **18,19**.

Таблица 18

Выходы, физико-химические характеристики, данные элементного анализа

PhCH₂CH₂P(O)(OH)-A-C(NHAc)(COOEt)₂ (**184-186**), PhCH₂CH₂P(O)(OMe)-A-C(NHAc)(COOEt)₂ (**187-189**) и
PhCH₂CH₂P(O)(OH)-A-CH(NH₂)COOH (**190-193**)

N	A	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %				Брутто формула	Вычислено, %			
				C	H	N	P		C	H	N	P
184	(CH ₂) ₄	56 ^a	66-67	56.7 57.3	7.0 7.2	3.2 2.9	6.6 6.8	C ₂₁ H ₃₂ NO ₇ P	57.1	7.3	3.2	7.0
185	(CH ₂) ₅	51 ^a	масло	55.8 56.1	7.3 7.5	3.0 3.2	6.7 6.7	C ₂₂ H ₃₄ NO ₇ P ×H ₂ O	55.8	7.7	3.0	6.5
186	(CH ₂) ₆	54 ^a	масло	56.9 56.8	7.4 7.6	3.2 3.0	5.9 6.1	C ₂₃ H ₃₆ NO ₇ P ×H ₂ O	56.7	7.8	2.9	6.3
187	(CH ₂) ₅	62 ^a	масло	58.4 59.0	7.8 7.8	2.8 2.8	6.3 6.5	C ₂₃ H ₃₆ NO ₇ P	58.8	7.7	3.0	6.6
188	(CH ₂) ₆	65 ^a	масло	59.4 60.1	8.3 8.0	2.6 3.0	6.3 6.3	C ₂₄ H ₃₈ NO ₇ P	59.6	7.9	2.9	6.4
189	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	63 ^a	масло	50.2 50.5	7.3 7.8	2.4 2.5	5.9 6.0	C ₂₂ H ₃₄ NO ₈ P ×3H ₂ O	50.3	7.6	2.6	5.9
190	(CH ₂) ₄	67 ^б	271-276	56.0 56.6	7.6 7.7	4.5 4.5	10.1 10.1	C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ P	56.2	7.4	4.7	10.4
191	(CH ₂) ₅	62 ^б	260-266	57.3 57.6	7.9 7.8	4.4 4.5	10.0 9.8	C ₁₅ H ₂₄ NO ₄ P	57.5	7.7	4.5	9.9
192	(CH ₂) ₆	66 ^б	263-267	58.8 58.4	8.2 7.7	4.6 4.2	9.5 9.5	C ₁₆ H ₂₆ NO ₄ P	58.7	8.0	4.3	9.5
193	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	61 ^в	237-240	47.7 50.1	7.6 7.8	3.6 3.9	8.7 9.0	C ₁₄ H ₂₂ NO ₅ P ×H ₂ O	47.9	7.5	4.0	8.8

Примечание: а) Считая на аммоний гипофосфит. б) Считая на соответствующую кислоту **184-186**. в) Считая на эфир **189**.

Таблица 19

Данные ЯМР ^1H и ^{31}P спектров соединений **184-193**

N	Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д. (pH)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Растворитель
184	54.9	1.20 т (6H, CH_3); 1.20 м (2H, CH_2); 1.60 м (4H, CH_2P); 1.98 с (3H, Ac); 1.98 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.27 м (2H, CH_2CN); 2.88 м (2H, CH_2Ph); 4.13 к (4H, OCH_2); 6.80 уш.с (1H, NH); 7.10 м (5H, Ph); 10.30 уш. с (1H, POOH)	CDCl_3
185	56.6	1.23 т (6H, CH_3); 1.25 м (4H, CH_2); 1.60 м (4H, CH_2P); 2.02 с (3H, Ac); 2.02 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.32 м (2H, CH_2CN); 2.95 м (2H, CH_2Ph); 4.20 к (4H, OCH_2); 6.95 уш.с (1H, NH); 7.25 м (5H, Ph); 11.80 уш. с (1H, POOH)	CDCl_3
186	58.6	1.28 т (6H, CH_3); 1.35 м (6H, CH_2); 1.64 м (4H, CH_2P); 2.04 с (3H, Ac); 2.04 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.30 м (2H, CH_2CN); 2.95 м (2H, CH_2Ph); 4.24 к (4H, OCH_2); 6.80 уш.с (1H, NH); 7.25 м (5H, Ph); 9.80 уш. с (1H, POOH)	CDCl_3
187	58.0	1.28 т (6H, CH_3); 1.30 м (4H, CH_2); 1.65 м (4H, CH_2P); 2.11 с (3H, Ac); 2.11 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.37 м (2H, CH_2CN); 3.00 м (2H, CH_2Ph); 3.80 д (3H, OCH_3 , J_{PH} 10.8); 4.35 к (4H, OCH_2); 7.05 уш.с (1H, NH); 7.50 м (5H, Ph);	CDCl_3
188	58.3	1.25 т (6H, CH_3); 1.30 м (6H, CH_2); 1.70 м (4H, CH_2P); 2.10 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.15 с (3H, Ac); 2.40 м (2H, CH_2CN); 3.00 м (2H, CH_2Ph); 3.85 д (3H, OCH_3 , J_{PH} 10.8); 4.30 к (4H, OCH_2); 7.10 уш.с (1H, NH); 7.50 м (5H, Ph);	CDCl_3
189	55.2	1.23 т (6H, CH_3); 2.00 м (4H, CH_2P); 2.04 с (3H, Ac); 2.62 т (2H, CH_2CN); 2.92 м (2H, CH_2Ph); 3.44 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 3.58 дт (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{P}$, J_{PH} 13.2); 3.72 д (3H, OCH_3 , J_{PH} 10.0); 4.20 к (4H, OCH_2); 7.20 уш.с (1H, NH); 7.45 м (5H, Ph).	CDCl_3
190	46.1 (11)	1.35 м (8H, CH_2); 1.70 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.70 м (2H, CH_2Ph); 3.13 т (1H, CHN); 7.20 м (5H, Ph)	$\text{D}_2\text{O}(\text{NaOD})$
191	46.3 (11)	1.35 м (10H, CH_2); 1.72 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.70 м (2H, CH_2Ph); 3.15 т (1H, CHN); 7.30 м (5H, Ph)	$\text{D}_2\text{O}(\text{NaOD})$
192	46.2 (10)	1.25 м (12H, CH_2); 1.62 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.60 м (2H, CH_2Ph); 3.06 т (1H, CHN); 7.10 м (5H, Ph)	$\text{D}_2\text{O}(\text{NaOD})$
193	41.6 (10)	1.85 м (4H, CH_2); 1.85 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.80 м (2H, CH_2Ph); 3.20 т (1H, CHN); 3.50 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 3.62 дт (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{P}$, J_{PH} 8.0); 7.30 м (5H, Ph)	$\text{D}_2\text{O}(\text{NaOD})$

Таблица 20

Данные спектров ЯМР ^{31}P и ^1H промежуточных β -бромэтильных производных $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R})\text{OH}$ **194'**, **195'**, **197**, **199**, **201** и винилфосфорильных соединений $\text{CH}_2=\text{CHP}(\text{O})(\text{R})\text{OEt}$ **194**, **195**, **196**, **198**, **200**

N	R	Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Растворитель	N	Спектр ЯМР ^{31}P , (CDCl_3), δ , м.д.	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.
194'	$^a\text{OSiMe}_3$	$^a 9.7$	0.00 с (18H, OSiMe_3); 1.80 м (2H, CH_2P); 3.00 м (2H, CH_2Br)	без растворителя	194	17.8	b 1.33 т (6H, CH_3); 3.98 м (4H, CH_2); 5.90 м (1H, $=\text{CHP}$); 6.30 м (2H, $\text{CH}_2=$)
195'	Me	$^b 43.6$	0.00 с (9H, OSiMe_3); 1.30 д (3H, Me, J_{PH} 15 Гц); 2.10 м (2H, CH_2P); 3.33 м (2H, CH_2Br)	без растворителя	195	37.2	b 1.39 т (3H, CH_3); 1.51 д (3H, Me, J_{PH} 15 Гц); 3.92 м (2H, CH_2); 6.05 м (1H, $=\text{CHP}$); 6.25 м (2H, $\text{CH}_2=$)
197	Ph	37.1	2.55 м (2H, CH_2P); 3.50 м (2H, CH_2Br); 7.60 м (5H, Ph)	CD_3OD	196	30.4	1.30 т (3H, CH_3); 4.05 м (2H, CH_2); 6.00 м (1H, $=\text{CHP}$); 6.30 м (2H, $\text{CH}_2=$); 7.24 м (5H, Ph)
199	Oct	54.5	0.90 т (3H, CH_3); 1.30 м (10H, CH_2); 1.65 м (4H, CH_2); 2.40 м (2H, CH_2P); 3.57 м (2H, CH_2Br); 9.85 уш. с. (1 H, POOH)	CCl_4	198	40.6	0.87 т (3H, CH_3); 1.15 т (3H, CH_3); 1.22 м (10H, CH_2); 1.54 м (4H, CH_2); 3.90 м (2H, CH_2O); 6.00 м (1H, $=\text{CHP}$); 6.20 м (2H, $\text{CH}_2=$)
201	PhCH_2CH_2	53.0	2.10 м (2H, CH_2P); 2.32 м (2H, CH_2P); 2.90 м (2H, CH_2); 3.60 м (2H, CH_2Br); 7.20 м (5H, Ph)	CDCl_3	200	41.6	1.28 т (3H, CH_3); 1.90 м (2H, CH_2P); 2.82 м (2H, CH_2); 3.93 м (2H, CH_2O); 6.00 м (1H, PCH=); 6.20 м (2H, $=\text{CH}_2$); 7.20 м (5H, Ph)

Примечание:

- а) Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H записаны для бистриметилсилилового эфира,
- б) Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H записаны для триметилсилилового эфира,
- в) $\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$

3.2.7. Синтез фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты.

3.2.7.1. Триалкилортоформиаты как дегидрогалогенирующие агенты.

Общая процедура синтеза винилфосфорильных соединений.

Диэтиловый эфир винилфосфоновой кислоты **194**.

А. Смесь 32.8 г (0.40 моль) фосфористой кислоты, 166.6 мл (0.80 моль) гексаметилдисилазана и 160.3 мл (1.86 моль) дибромэтана кипятили с перемешиванием в течение 4 часов. Реакционную массу отфильтровали, образовавшийся триметилбромсилан и избыток дибромэтана удалили в вакууме (~20-40 мм. рт. ст.) и остаток перегнали в более высоком вакууме. К фракции с т.кип. 100-110°C (2 мм рт.ст.) осторожно и постепенно добавили 80 мл спирта, образовавшуюся смесь кипятили около часа и упарили в вакууме. К остатку добавили 126.4 мл (0.76 моль) триэтилортоформиата и смесь кипятили в течение 2-3 часов с удалением из реакционной сферы образующихся этанола и этилформиата. В вакууме водоструйного насоса (~20-40 мм. рт. ст.) удалили избыток триэтилортоформиата. Остаток перегоняли. Получили 28.4 г винилфосфоната **194** (44%, считая на фосфористую кислоту), т.кип. 88-92°C (8-9 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4270 (лит. т.кип. 70°C (3 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4285 [185]).

Б. Смесь 3.4 г (0.014 моль) диэтил β-бромэтилфосфоната и 7.0 мл (0.042 моль) триэтилортоформиата кипятили 3 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата и образующиеся этанол и этилформиат удалили в вакууме, остаток перегнали. Получили 1.9 г (86%) **194**, т.кип. 105-106°C (15 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4273, δ_p 17.5 м.д.(CDCl₃).

В. Кипятили смесь 2.5 г (0.01 моль) диэтил β-бромэтилфосфоната и 3.3 мл (0.03 моль) триметилортоформиата и удалили в вакууме легколетучие продукты (метанол и метилформиат). Остаток перегнали в высоком вакууме и получили 0.9 г (57%) **194**, примеси переэтерифицированного продукта не обнаружили, физико-химические характеристики совпадают с приведенными выше.

Этиловый эфир метил-винилфосфиновой кислоты **195.** К 3.1 мл (0.015 моль) гексаметилдисилазана медленно, по каплям добавили 0.8 г (0.01 моль) метилфосфонистой кислоты при температуре 70-80°C (сильный экзотермический эффект), и далее смесь постепенно нагревали и затем перемешивали в течение часа при 100-110°C. Реакционную массу охладили до 30-40°C, добавили в один прием 4.3 мл (0.05 моль) дибромэтана, перемешивали 3 часа при 110-120°C. По окончании реакции из реакционной массы в вакууме удалили образовавшийся в процессе реакции триметилбромсилан и избыток дибромэтана. К маслообразному остатку постепенно добавили 10 мл спирта, реакционную массу кипятили с перемешиванием в течение 0.5 часа и упарили в вакууме. К остатку добавили 6.6 мл (0.04 моль)

триэтилортоформиата, кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 3 часов, избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме, остаток перегоняли. Получили 0.5 г **195** (37% считая на исходную метилфосфонистую кислоту), т. кип. 75°C (10 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4398, лит. т. кип. 50-52°C (2 мм рт.ст.) [185].

Этиловый эфир фенил-винилфосфиновой кислоты 196. Смесь 5.0 г (0.035 моль) фенилфосфонистой кислоты, 10.0 мл (0.048 моль) гексаметилдисилазана и 9.1 мл (0.106 моль) дибромэтана перемешивали 4 часа при 100-105°C. Триметилбромсилан и избыток дибромэтана удалили в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавили 10 мл спирта, кипятили 30 минут и смесь упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира или кристаллизовался самопроизвольно. Получили 6.8 г (78%) **β-бромэтил-фенилфосфиновой кислоты 197**, т. пл. 96-97°C. К 4.4 г (0.02 моль) **β-бромэтил-фенилфосфиновой кислоты** добавили 9.0 мл (0.054 моль) триэтилортоформиата, кипятили с насадкой Дина-Старка 2 часа, избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме, остаток перегнали. Получили 2.2 г винилфосфината **196** (64%, считая на исходную фенилфосфонистую кислоту), т. кип. 164-165°C (15-18 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5269; т.кип.лит. 95-96°C (0.5 мм рт.ст.), n_D^{20} лит. 1.5272 [185].

Этиловый эфир винил-октилфосфиновой кислоты 198. Смесь 2.4 г (0.013 моль) октилфосфонистой кислоты, 4.0 мл (0.019 моль) ГМДС и 12.0 мл (0.130 моль) дибромэтана перемешивали 5 часов при 105-110°C. Триметилбромсилан и избыток дибромэтана удалили в вакууме. К остатку добавили 10 мл спирта и кипятили в течение 30 минут. Реакционную массу упарили в вакууме, остаток растворили в 30 мл хлороформа и мыли водой (3×10 мл). Хлороформный экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Получили 2.1 г (56%) **октил-β-бромэтилфосфиновой кислоты 199** (см. спектры ¹H и ³¹P ЯМР на стр. 124). К 2.0 г (0.007 моль) октил-β-бромэтилфосфиновой кислоте добавили 6.7 мл (0.040 моль) триэтилортоформиата, кипятили 2 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме и остаток перегнали. Получили 1.1 г винилфосфината **198** (36%), т. кип. 135-137°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4536. Найдено, % : С 62.1, 62.3; Н 10.4, 10.6; Р 13.3, 13.3. C₁₂H₂₅O₂P. Вычислено, % : С 62.0; Н 10.8; Р 13.3.

Этиловый эфир винил-фенетилфосфиновой кислоты 200. Смесь 3.0 г (0.037 моль) гипофосфита аммония, 9.5 мл (0.045 моль) ГМДС и 5.1 мл (0.040 моль) стирола перемешивали 4 часа при 100-110°C. Реакционную массу охладили до 20°C, добавили 16.0 мл (0.185 моль) дибромэтана. Перемешивали 4 часа при 110°C. Триметилбромсилан и избыток дибромэтана

удалили в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавили 15 мл спирта, кипятили 30 мин. Растворитель удалили в вакууме. Получили 6.2 г (60% считая на гипофосфит аммония) **β-бромэтил-фенетилфосфиновой кислоты 201**. К 6.0 г (0.022 моль) β-бромэтил-фенетилфосфиновой кислоты добавили 14.0 мл (0.083 моль) триэтилортоформиата, кипятили 2 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме, остаток перегнали в высоком вакууме. Получили 4.0 г **200** (48%, считая на гипофосфит аммония), т. кип. 153-155 ° (3 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5090. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.28 т (3H, CH_3), 2.0 м (2H, CH_2), 2.85 м (2H, CH_2), 4.00 м (2H, CH_2O), 6.12 м (3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 41.6. Найдено, % : С 64.41, 64.47; Н 7.18, 7.37; Р 13.80, 13.93. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, % : С 64.31; Н 7.61; Р 13.78.

Дифенилвинилфосфиноксид **202**.

А). Смесь 1.0 г (0.003 моль) дифенил-β-бромэтилфосфиноксида и 1.6 мл (0.009 моль) триэтилортоформиата кипятили 2 часа с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме. Остаток перекристаллизовали из этилацетата. Получили 0.6 г (75%) (**202**) т. пл. 116°C, δ_r 24.9 м.д. (CDCl_3), т. пл. лит. 117°C [180].

Б). Смесь 0.3 г (0.001 моль) дифенил-β-хлорэтилфосфиноксида и 0.5 мл (0.003 моль) триэтилортоформиата кипятили ≈12 часов с насадкой Дина-Старка. Избыток триэтилортоформиата удалили в вакууме водоструйного насоса. Остаток перекристаллизовали из этилацетата. Получили 0.18 г (70%) **202**, т. пл. 116°C.

3.2.7.2. Синтез фосфинотрицина и других аналогов глутаминовой кислоты.

(3-Гидроксикарбонил-3-амино)пропил-метилфосфиновая кислота (фосфинотрицин) **203** получена взаимодействием 1.3 г (0.010 моль) этилового эфира метилвинилфосфиновой кислоты **195** и 2.0 г (0.009 моль) ацетамидомалонового эфира с последующим гидролизом 2.1 г (60%) этилового эфира (3,3-бис(этоксикарбонил)-3-(N-ацетил)амино)пропил-метилфосфиновой кислоты **204**, который был выделен хроматографией на силикагеле L100/160, элюент - хлороформ, хлороформ-изопропанол (5%), R_f 0.3 (Silufol, хлороформ-ацетон 4:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CCl}_4$), δ , м.д.: 1.25 т (6H, CH_3); 1.28 т (3H, CH_3); 1.37 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 1.90 м (2H, CH_2); 2.0 с (3H, Ac); 2.0 м (2H, CH_2); 4.05 дк (2H, OCH_2); 4.18 к (4H, OCH_2), 7.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CCl}_4$), δ , м.д.: 55.4. Кислотный гидролиз эфира **204** позволил выделить 0.9 г (48%) аминокислоты **203**, т. пл. 240-242°C, т. пл. лит. 241-242°C [180].

(3-Гидроксикарбонил-3-амино)пропил-фенилфосфиновая кислота 205 получена аналогично взаимодействием 1.9 г (0.010 моль) этилового эфира фенилвинилфосфиновой кислоты (**196**) и 1.9 г (0.009 моль) ацетамидомалонового эфира с последующим гидролизом 3.0 г (83%) этилового эфира **(3,3-бис(этоксикарбонил)-3-(N-ацетил)амино)пропил-фенилфосфиновой кислоты 206**, последний был выделен хроматографией на силикагеле L100/160, элюент - хлороформ, хлороформ-изопропанол (5%), R_f 0.4 (Silufol, хлороформ-ацетон 5:1). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 53.0. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.23 т (6H, CH_3); 1.27 т (3H, CH_3); 1.85 м (2H, CH_2); 2.0 с (3H, Ac); 2.05 м (2H, CH_2); 4.05 дк (2H, OCH_2); 4.18 к (4H, OCH_2), 7.05 м (5H, Ph). Гидролиз эфира **206** позволил выделить 1.6 г (66%) аминокислоты **205**, т. пл. 243-245 °С (с разлож.), т. пл. лит. 235-237 °С [182]. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$), δ , м.д.: 41.3. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$), δ , м.д.: 1.53 м (4H, CH_2), 3.53 м (1H, CH), 7.08 м (5H, Ph).

(3-Гидроксикарбонил-3-амино)пропил-фенетилфосфиновая кислота 207 получена аналогично **205** взаимодействием 2.0 г (0.013 моль) этилового эфира винил-фенетилфосфиновой кислоты **200** и 2.7 г (0.012 моль) ацетамидомалонового эфира с последующим гидролизом 2.5 г (62%) этилового эфира **3,3-бис(этоксикарбонил)-3-(N-ацетил)амино-пропил-фенетилфосфиновой кислоты 208**. Получили 1.7 г аминокислоты **207** (50%, считая на винилфосфинат **200**), т. пл. 165-170 °С (с разлож.). Спектр ^1H ЯМР (D_2O), δ , м.д.: 1.3 м (2H,); 1.6 м (2H,); 1.8 м (2H,); 2.5 м (2H,); 3.5 т (1H,); 7.1 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м.д.: 43.9. Найдено, %: C 49.93, 49.62; H 6.96, 7.04; N 4.91, 4.64; P 11.25, 11.29. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}\times\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 50.09; H 6.93; N 4.67; P 10.76.

Этиловый эфир 3,3-бис(этоксикарбонил)-3-(N-ацетил)амино-пропил-фенетилфосфиновой кислоты 208 был выделен хроматографией на силикагеле L100/160, элюент - хлороформ, хлороформ-изопропанол (5%), R_f 0.3 (Silufol, хлороформ-ацетон 4:1). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 1.25 т (6H, CH_3); 1.30 т (3H, CH_3); 1.92 м (2H, CH_2); 2.03 с (3H, Ac); 2.05 м (4H, CH_2); 2.90 м (2H, CH_2); 4.05 дк (2H, CH_2); 4.18 к (4H, CH_2); 7.22 м (5H, Ph), 7.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 56.0.

(3-Гидроксикарбонил-3-амино)пропилфосфоновая кислота 209. Смесь 2.5 г (0.010 моль) диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты **194** и 2.0 г (0.009 моль) ацетамидомалонового эфира, 1.2 г (0.009 моль) карбоната калия и 0.2 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали в 3 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 3-5 часов - до полного превращения ацетамидомалонового эфира - контроль за ходом реакции осуществляли с

помощью тонкослойной хроматографии (R_f ацетамидомалонового эфира 0.6, Silufol; хлороформ - ацетон 4:1). Реакционную массу растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (10 мл). Водную фазу (pH 9-10) нейтрализовали (2N HCl) до pH 5-6, экстрагировали хлороформом (4×15). Хлороформные экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4 , хлороформ удалили в вакууме водоструйного насоса. К полученному маслообразному диэтиловому эфиру 3,3-бис(этоксикарбонил)-3-(N-ацетил)амино-пропилфосфоновой кислоты (2.9г, 76%) без выделения добавили 25 мл 10N соляной кислоты и 7 мл воды, кипятили 13 часов. Реакционную массу охладил, экстрагировал эфиром (2×10), водную фракцию сконцентрировал в вакууме. Остаток хроматографировал на ионообменной смоле Dowex 50W(H^+), элюент - 0.5-0.7 N HCl. Фракции положительные на нингидрин упарили в вакууме, остаток растворили в 10 мл смеси спирт-вода (9:1), обработали 0.8 мл (0.02 моль) эпихлоргидрина. Выпавший осадок отфильтровали, сушили над P_2O_5 . Получили 1.1 г аминокислоты **209** (62%, считая на винилфосфонат) (**194**), т. пл. 225-227°C, т. пл. лит. 226°C (с разлож.) [272].

3.2.8. Модификация аминокислотного фрагмента молекулы ФА кислоты.

Синтез α -алкилированных фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот.

3.2.8.1. Присоединение шиффовых оснований эфиров аминокислот к винилфосфорильным соединениям.

2-Амино-2-метил-4-фосфономасляная кислота **210** ($\text{X}=\text{Y}=\text{OH}$, $\text{Z}=\text{Me}$).

Смесь 11.3 г (0.069 моль) диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты **194**, 10.6 г (0.052 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)аминопропионовой кислоты (предварительно полученного из этилового эфира гидрохлорида аланина и бензальдегида) и 17.0 г (0.123 моль) мелко измельченного карбоната калия перемешивали в 40 мл кипящего тетрагидрофурана и 1.0 г тетрабутиламмоний бромида до исчезновения компоненты шиффового основания в хроматограмме (R_f 0.8) (около 15 часов) (процесс контролировали методом ТСХ, хлороформ : ацетон : толуол - 5 : 1 : 1). За процессом присоединения наблюдали также с помощью метода ЯМР ^{31}P спектроскопии по исчезновению сигнала исходного винилфосфоната ($\delta_P \sim 18$ м.д.) и увеличению содержания в смеси сигнала образующегося фосфоната ($\delta_P \sim 27$ м.д.). После охлаждения реакционной массы неорганические соли отфильтровали, фильтрат упарили, остаток растворили в 50 мл хлороформа и промыли водой (2 × 10 мл) (с нейтрализацией до pH 7). Органическую фазу упарили, к маслянистому остатку добавили 70 мл 8N HCl и раствор кипятили в течение 13-15 часов. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2 × 20 мл) и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на катионите (H^+), (элюент $\text{H}_2\text{O} \div 0.5\text{N}$

HCl), положительные на нингидрин фракции концентрировали и обрабатывали избытком (~4 мл) окиси пропилена в водном этаноле (1 : 4). Выход аминокислоты **210** составил 5.7 г (55.4%), считая на исходное шиффово основание. Т. пл. 232-235°C (с разл.) Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.42 с (3H, CH_3), 1.58 м (2H, CH_2), 1.97 м (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ_{p} , м.д.: 24.5. Найдено, %: С 30.46, 30.73; Н 6.04, 5.90; N 6.87, 6.93. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, % : С 30.46; Н 6.14; N 7.11.

2-Амино-2-изопропил-4-фосфономасляная кислота 211 (X=Y=OH, Z=i-Pr).

Смесь 4.0 г (0.024 моль) диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты, 4.4 г (0.018 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-метилмасляной кислоты (предварительно полученного из гидрохлорида метилового эфира валина и бензальдегида), 7.0 г (0.051 моль) карбоната калия и 1 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали при кипении в 40 мл тетрагидрофурана в течение 15 часов, добавили 3.0 г карбоната цезия и продолжали перемешивание еще в течение 10-15 часов, после завершения реакции реакционную массу охладили и отфильтровали (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P). Фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (3 × 10 мл, pH 7) и упарили. К остатку добавили 30 мл 8N HCl и кипятили в течение 15 часов. Охлажденную реакционную массу экстрагировали эфиром (3 × 20 мл) и водную фазу упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на сильноокислом катионите (H^+), постепенно повышая кислотность элюента (элюент – H_2O , 1÷1.5N HCl). Фракции с положительной реакцией на нингидрин упарили, растворили в водном этаноле, обработали 3.0 мл окиси пропилена и упарили в вакууме. После дополнительной хроматографии маслообразного остатка на катионите (H^+) (элюент – H_2O) и перекристаллизации из водного ацетона (1 : 3) получили 2.0 г (43.9%) аминокислоты **211** (считая на исходное шиффово основание). Т. пл. 231-234°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 0.93 д (3H, CH_3 , J_{HH} 6 Гц), 0.96 д (3H, CH_3 , J_{HH} 6 Гц), 1.56 м (2H, CH_2), 2.10 м (3H, CH_2+CH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ_{p} , м.д.: 24.0. Найдено, %: С 37.05, 37.24; Н 7.34, 7.33; P 13.35, 13.43. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, % : С 37.34; Н 7.16; P 13.75.

2-Амино-2-фенил-4-фосфономасляная кислота 212 (X=Y=OH, Z=Ph).

К смеси 4.1 г (0.025 моль) г диэтилового эфира винилфосфоновой кислоты, 8.0 г (0.058 моль) мелко измельченного карбоната калия в 10 мл тетрагидрофурана добавили 4.0 г (0.016 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-фенилуксусной кислоты (предварительно полученного из гидрохлорида метилового эфира фенилглицина и бензальдегида) и 0.5 г тетрабутиламмоний бромида в 10 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 15 часов, добавили 3.0 г карбоната цезия и продолжали перемешивание еще в течение 10 часов (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P). Далее реакционную массу охладили, отфильтровали и обрабатывали аналогично синтезу **210**.

Аминокислоту **212** кристаллизовали из смеси спирт – эфир (5 : 1), после перекристаллизации из водного спирта (1:5) получили 1.5 г целевого продукта **212** (36.6%) (считая на шиффово основание). Т. пл. 247-249°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$), δ , м.д.: 1.47 м (2H, CH_2), 2.25 м (2H, CH_2), 7.15 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$), δ р, м.д.: 28.1 Найдено, %: С 44.36, 44.54; Н 5.24, 5.48; N 11.14, 11.37. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{P}\times 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, % : С 44.78; Н 5.64; Р 11.55.

2-Амино-2-метил-4-(дифенилфосфинил)масляная кислота 213 ($\text{X}=\text{Y}=\text{Ph}$, $\text{Z}=\text{Me}$).

Смесь 7.8 г (0.034 моль) винилдифенилфосфиноксида, 11.0 г (0.080 моль) карбоната калия, 6.5 г (0.032 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-пропионовой кислоты (предварительно полученного из этилового эфира гидрохлорида аланина и бензальдегида) и 1.0 г тетрабутиламмоний бромида в 45 мл тетрагидрофурана перемешивали при кипении в течение 12 часов (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P), охладили и отфильтровали. Фильтрат упарили в вакууме и распределили между 50 мл хлороформа и 50 мл воды, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом (2 × 20 мл). Суммарный органический экстракт упарили, остаток растворили в 30 мл диэтилового эфира, добавили 100 мл 2N HCl и образовавшуюся смесь энергично перемешивали в течение 4-5 часов. Кислый водный слой промыли эфиром (2 × 20 мл), упарили, остаток растворили в 20 мл спирта и обработали 5 мл окиси пропилена. Реакционную смесь перемешивали при 40-50°C в течение 10 минут и упарили. Остаток кристаллизовали из эфира, после перекристаллизации из смеси спирт - диэтиловый эфир (1 : 1) получили 7.9 г (84.9%) (считая на шиффово основание) дигидрат этилового эфира 2-амино-2-метил-4-(дифенилфосфинил) масляной кислоты **214** ($\text{X}=\text{Y}=\text{Ph}$, $\text{Z}=\text{Me}$, $\text{Alk}=\text{Et}$). Т. пл. 137-139°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.10 т (3H, CH_3), 1.44 с (3H, CH_3), 2.04 м (2H, CH_2), 2.40 м (2H, CH_2), 4.13 к (2H, CH_2O), 7.50 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ р, м.д.: 40.2. Найдено, %: С 60.09, 59.46; Н 7.19, 7.48; Р 8.30, 8.54. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}\times 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, % : С 59.83; Н 7.40; Р 8.12.

Смесь 5.3 г аминокислоты **214** и 20 мл 8N HCl кипятили в течение 10 часов. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2 × 10 мл) и упарили в вакууме. Остаток растворили в водном этаноле (1:10) и обработали 5 мл окиси пропилена. Выход аминокислоты **213** в виде полугидрата составил 3.7 г (85%) (считая на эфир 214). Т.пл. 251-253°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$), δ , м.д.: 1.38 с (3H, CH_3); 1.96 м (2H, CH_2); 2.44 м (2H, CH_2); 7.42 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$), δ р, м.д.: 40.3. Найдено, %: С 61.97, 61.91; Н 6.59, 6.57; Р 9.48, 9.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}\times 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, % : С 62.38; Н 6.47; Р 9.46.

2-Амино-2-метил-4-((2-гидроксикарбонилэтил)фосфино)масляная кислота 215 { $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{Z}=\text{Me}$ }. Смесь 3.9 г (0.019 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-пропионовой кислоты (предварительно полученного из этилового эфира

гидрохлорида аланина и бензальдегида), 4.8 г (0.022 моль) этилового эфира 2-(этоксикарбонил)этил-винилфосфиновой кислоты, 7.0 г (0.050 моль) мелко измельченного карбоната калия и 0.5 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали в 20 мл кипящего тетрагидрофурана в течение 15 ч, добавили 2 г (0.006 моль) тщательно измельченного карбоната цезия и продолжали перемешивание реакционной смеси до исчезновения компоненты шиффового основания в хроматограмме (R_f 0.8) (процесс контролировался методом ТСХ, хлороформ : ацетон : толуол - 5 : 1 : 1, а также методом ^{31}P ЯМР). Охлажденную реакционную массу отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме, остаток распределили между 30 мл хлороформа и 30 мл воды, и водный слой экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Далее обработку реакционной массы проводили двумя различными способами.

Метод А. Суммарный темно-коричневый органический экстракт концентрировали и пропустили через слой целита (элюент - хлороформ), элюат упарили в вакууме, к маслообразному светло-желтому остатку (~ 8 г) добавили 35 мл 8 N HCl и смесь кипятили в течение 16 ч. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2×10 мл) и бензолом (2×10 мл), кислую водную фазу упарили в вакууме и соупарили с водой. Остаток растворили в 16 мл водного спирта (1 : 3), обработали 5 мл окиси пропилена и упарили в вакууме. Полукристаллический остаток, представляющий собой (согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР) в основном целевую свободную аминокислоту, соупарили с водой и хроматографировали на катионите (H^+) (слабокислый) (элюент – вода). Положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси спирт – эфир (1:1). После перекристаллизация из водного спирта получили 1.7 г аминокислоты **215** (35.8%) (считая на исходное шиффовое основание). Т. пл. $261\div 262^\circ\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.: 1.10 с (3H, CH_3), 1.35 м (2H, CH_2), 1.62 м (4H, 2CH_2), 2.10 м (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ р, м.д.: (D_2O) 46.7, ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$) 55.7. Найдено, %: C 37.68, 37.52; H 6.62, 6.51; P 12.01, 11.83. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 37.95; H 6.37; P 12.23.

Метод Б. Суммарный органический экстракт упарили и остаток распределили между 20 мл эфира и 100 мл 2N HCl. Образовавшуюся двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Кислый водный слой экстрагировали эфиром (2×20 мл) и упарили в вакууме. Остаток* растворили в 10 мл водного спирта (1:4), добавили раствор 4 мл эпихлорогидрина в 4 мл эфира. Полукристаллический осадок перекристаллизовали из водного ацетона (1 : 2) и получили 1.45 г аминокислоты** **216** (25.8%, считая на исходное шиффовое основание) –этилового эфира 2-амино-2-метил-4-{{2-гидроксикарбонил)этилфосфино} масляной кислоты **216**, моногидрат {X=CH₂CH₂C(O)OH, Y=OH, Z=Me, Alk=Et}. Т. пл. $154\div 157^\circ\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.35 т (3H, CH_3), 1.56 м (2H, CH_2), 1.57 с (3H, CH_3), 1.81 м (2H, CH_2), 2.16 м (2H, CH_2), 2.55 м (2H, CH_2),

4.33 к (CH₂O). Спектр ЯМР ³¹P, δ_p, м.д.: (CD₃OD) 39.9, (D₂O) 44.4. Найдено, %: С 40.29, 40.43; Н 7.55, 7.57; Р 10.23, 10.03. C₁₀H₂₀NO₆P×H₂O. Вычислено, %: С 40.14; Н 7.41; Р 10.35.

*Остаток (согласно данным ¹H и ³¹P ЯМР спектроскопии) представлял собой в основном смесь непрореагировавшего винилфосфината **33.2** (X`=OEt; Y`=CH₂CH₂C(O)OEt,) (схема **33**) {δ_p около 41 м.д. (CDCl₃)} и аминокислоты, содержащей одну сложноэфирную группу, гидролиз двух эфирных групп (одной карбоновой C(O)OEt и второй у фосфора POEt) прошел, вероятно, в процессе и в условиях удаления N-бензилиденовой защиты.

** На основании данных ЯМР ¹H и ³¹P (отсутствие эфирной группы у фосфора и наличие только одной сложноэфирной группы) и по аналогии с аминокислотой (**214**) с сохранившейся сложноэфирной группой аминокислотного фрагмента продукту приписали строение аминокислоты **216**.

Смесь 1.2 г аминокислоты **216** и 5 мл 8 N HCl кипятили в течение 10 ч. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2 × 20 мл), кислую водную фазу упарили в вакууме и соупарили с водой. Остаток растворили в 12 мл водного спирта (1 : 3), обработали 2 мл окиси пропилена, образовавшийся полукристаллический осадок, представляющий собой в основном свободную аминокислоту, перекристаллизовали из водного спирта и выделили 0.8 г целевой аминокислоты {(80%, считая на аминокислоту (**VIe**)). Общий выход - 20.6% **215**, считая на исходное шиффово основание. Спектральные и физико-химические характеристики соединения соответствовали данным для аминокислоты **215**, полученной по методу А.

2-Амино-2-изопропил-4-{(2-гидроксикарбонил)этилфосфино} масляная кислота 217 {X=CH₂CH₂C(O)OH, Y=OH, Z=i-Pr}. Смесь 3.3 г (0.015 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-метилмасляной кислоты (предварительно полученного из гидрохлорида метилового эфира валина и бензальдегида), 3.7 г (0.017 моль) этилового эфира 2-(этоксикарбонил)этил-винилфосфиновой кислоты и 5.0 г (0.036 моль) мелко измельченного карбоната калия перемешивали в 20 мл кипящего тетрагидрофурана в присутствии 1.0 г тетрабутиламмоний бромида в течение 15 ч, далее продолжали перемешивание реакционной смеси, периодически добавляя порциями (1-2 г) тщательно измельченный карбонат цезия до исчезновения компоненты шиффового основания в хроматограмме (R_f 0.7÷0.8). Процесс контролировали с использованием методов ТСХ (хлороформ : ацетон : бензол - 7 : 1 : 1) и ³¹P ЯМР спектроскопии. Охлажденную реакционную массу вылили на 30 мл холодной воды со льдом, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Суммарный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Маслянистый коричневого цвета остаток растворили в минимуме хлористого метилена и пропустили через слой смеси силикагеля и окиси алюминия (80 : 20, вес.) (элюент – хлористый метилен). Элюат упарили в вакууме, к светло-желтому остатку (около 6 г) добавили 30 мл 8 N HCl и смесь кипятили в течение 13 ч. Охлажденную реакционную массу промыли бензолом (2 ×

15 мл), кислую водную фазу упарили в вакууме и соупарили с водой. Остаток хроматографировали на сильнокислом катионите, постепенно повышая кислотность элюента (вода – 1N HCl). Положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме, остаток растворили в 16 мл водного спирта (1 : 3), обработали 3 мл окиси пропилена и упарили в вакууме. Влажный полукристаллический остаток свободной аминокислоты хроматографировали повторно на слабокислом катионите (элюент – вода), собирая положительные на нингидрин фракции. Элюат упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси спирт – эфир (1:1). После перекристаллизация из водного спирта получили 1.4 г аминокислоты **217** (33.3%) (считая на шиффово основание). Т. пл. 241÷244°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 0.92 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7 Гц), 0.97 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7 Гц), 1.52 м (2H, CH_2), 1.75 м (2H, CH_2), 1.96 м (2H, CH_2), 2.18 м (1H, CH), 2.45 м (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ_{P} , м.д.: 46.4. Найдено, %: C 42.65, 42.96; H 7.32, 7.11; P 10.71, 10.83. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 42.71; H 7.17; P 11.01.

2-Амино-2-бензил-4-{(2-гидроксикарбонилэтил)фосфино}масляная кислота 218 ($\text{X}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{Y}=\text{OH}$, $\text{Z}=\text{CH}_2\text{Ph}$). Смесь 5.4 г (0.019 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-фенилпропионовой кислоты (предварительно полученного из гидрохлорида метилового эфира фенилаланина и бензальдегида), 6.2 г (0.023 моль) этилового эфира 2-(этоксикарбонил)этил-винилфосфиновой кислоты, 0.5 г тетрабутиламмоний бромид и 14.6 г (0.045 моль) мелко измельченного карбоната цезия перемешивали в 30 мл кипящего тетрагидрофурана до исчезновения компоненты шиффова основания в хроматограмме ($R_f \sim 0.7$, хлороформ : ацетон : бензол - 7 : 1 : 1). Охлажденную реакционную массу вылили на 30 мл холодной воды со льдом, водный слой (около 80 мл) нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Суммарный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Маслянистый коричневого цвета остаток растворили в минимуме хлористого метилена и пропустили через слой целита (элюент – хлористый метилен). Элюат упарили в вакууме, к светло-желтому остатку (около 6 г) добавили 30 мл 8 N HCl и смесь кипятили в течение 13 ч. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2 × 10 мл) и бензолом (2 × 10 мл), кислую водную фазу упарили в вакууме и соупарили с водой. Остаток растворили в 16 мл водного спирта (1 : 3), обработали 5 мл окиси пропилена и упарили в вакууме. Полукристаллический остаток, представляющий собой (согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР) в основном целевую аминокислоту, соупарили с водой и хроматографировали на катионите (H^+) (слабокислый) (элюент – вода). Положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из спирта. После перекристаллизация из водного спирта (1 : 7) получили 2.8 г (42.0%) аминокислоты **218** (считая на исходное шиффово основание). Т. пл.: 145-160 (вспенивание, размягчение), 231-234°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.40 м (2H, CH_2), 1.60 м (2H, CH_2), 1.80 м (2H, CH_2), 2.10

м (2H, CH₂), 2.64 д (1H, один из CH₂Ph), 2.92 д (1H, один из CH₂Ph), 6.72 м (2H, Ph) и 6.83 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O+DCl), δр, м.д.: 55.4. Найдено, %: С 45.17, 45.05; Н 6.32, 6.54; Р 8.01, 7.93. C₁₄H₂₀NO₆P×2.5H₂O. Вычислено, %: С 44.92; Н 6.73; .Р 8.27.

2-Амино-2-метил-4-(фенетилфосфино)-масляная кислота 219 (X=CH₂CH₂Ph, Y=OH, Z=Me). Смесь 2.2 г (0.011 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-пропионовой кислоты (предварительно полученного из этилового эфира гидрохлорида аланина и бензальдегида), 2.6 г (0.012 моль) этилового эфира фенетилвинилфосфиновой кислоты, 3.3 г (0.024 моль) мелко измельченного карбоната калия, 1.5 г (0.005 моль) тщательно измельченного карбоната цезия и 0.3 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали в 20 мл кипящего тетрагидрофурана до исчезновения компоненты шиффова основания в хроматограмме (*R_f* ~ 0.8) (процесс контролировался методом ТСХ, хлороформ : ацетон : толуол - 5 : 1 : 1, а также методом ³¹P ЯМР). Охлажденную реакционную массу отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме, остаток распределили между 30 мл хлороформа и 30 мл воды, и водный слой экстрагировали хлороформом (3 × 20 мл). Суммарный темно-коричневый органический экстракт концентрировали и пропустили через слой смеси силикагеля и окиси алюминия (90 : 10, вес.) (элюент – хлороформ). Элюат упарили в вакууме, к светло-желтому остатку (~ 5 г) добавили 25 мл 8 N HCl и смесь кипятили в течение 13 ч. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2 × 10 мл) и бензолом (2 × 10 мл), кислую водную фазу упарили в вакууме и соупарили с водой. Остаток растворили в 15 мл водного спирта (1 : 3), обработали 3 мл окиси пропилена и упарили в вакууме. Полукристаллический остаток, представляющий собой (согласно данным ¹H и ³¹P ЯМР) в основном целевую свободную аминфосфиновую кислоту, соупарили с водой и хроматографировали на катионите (H⁺) (Диасорб слабокислый) (элюент – вода). Положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси спирт – эфир (1:1). После перекристаллизация из водного ацетона получили 1.6 г (53.3%) аминокислоты **219**. Т. пл. 240-243°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (D₂O+DCl), δ, м.д.: 0.65 с (3H, CH₃), 0.78 м (1H, CH₂), 0.95 м (1H, CH₂), 1.28 м (4H, 2CH₂), 2.02 м (2H, CH₂), 7.02 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O+DCl), δр, м.д.: 56.4. Найдено, %: С 54.79, 54.60; Н 7.02, 6.87; Р 10.71, 10.63. C₁₃H₂₀NO₄P. Вычислено, %: С 54.73; Н 7.07; .Р 10.86.

2-Амино-2-изопропил-4-(фенетилфосфино)-масляная кислота 220 (X=CH₂CH₂Ph, Y=OH, Z=i-Pr). Смесь 3.5 г (0.014 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-метилмасляной кислоты (предварительно полученного из гидрохлорида метилового эфира валина и бензальдегида), 4.5 г (0.020 моль) этилового эфира фенетилвинилфосфиновой кислоты, 11.5 г (0.035 моль) карбоната цезия и 0.3 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали в 15 мл кипящего тетрагидрофурана до исчезновения компоненты шиффова основания в хроматограмме (*R_f* ~ 0.8) (процесс контролировался методом ТСХ, хлороформ : ацетон : толуол

- 5 : 1 : 1, а также методом ^{31}P ЯМР). Охлажденную реакционную массу вылили на 30 мл холодной воды со льдом, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Суммарный органический экстракт сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Маслобразный остаток коричневого цвета растворили в минимуме хлороформа и пропустили через слой целита (элюент – хлороформ). Элюат упарили в вакууме, к светло-желтому остатку (около 9 г) добавили 45 мл 8 N HCl и смесь кипятили в течение 15 ч. Охлажденную реакционную массу промыли бензолом (2 × 15 мл), кислую водную фазу упарили в вакууме и соупарили с водой. Остаток растворили в 25 мл водного спирта (1 : 5), обработали 3 мл окиси пропилена и упарили в вакууме. Полукристаллический осадок, представляющий собой (согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР) в основном целевую свободную аминокислоту, соупарили с водой и хроматографировали на катионите (H^+) (элюент – 0.5N HCl). Положительные на нингидрин фракции упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из смеси ацетон – эфир (1:1). После дополнительной кристаллизации из смеси 5N HCl : ацетон (9:1) получили 2.6 г (52.0%) гидрохлорида **220**. Т. пл. 225-227°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.: 0.15 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 0.20 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 0.75 м (1H, CH_2), 1.02 м (1H, CH_2), 1.30 м (5H, $2\text{CH}_2+\text{CH}$), 1.98 м (CH_2), 6.45 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ_{P} , м.д.: 57.1. Найдено, %: C 51.44, 51.36; H 7.59, 7.57; P 8.71, 8.63. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 51.51; H 7.20; P 8.85.

3.2.8.2. Алкилирование шиффовых оснований эфиров аминокислот ω -бромалкилфосфонатами.

2-Амино-2-метил-4-фосфономасляная кислота 210 (Me-AP4).

Смесь 32.5 г (0.133 моль) диэтилового эфира 2-бромэтилфосфоновой кислоты, 34.0 г (0.246 моль) карбоната калия, 21.3 г (0.104 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)аминопропионовой кислоты и 1.5 г тетрабутиламмоний бромида в 70 мл тетрагидрофурана перемешивали при кипении в течение 25-30 часов (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P), охладили и отфильтровали. Фильтрат упарили в вакууме и распределили в смеси 100 мл хлороформа и 50 мл воды, водный слой нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом (2 × 30 мл). Суммарную органическую фазу упарили в вакууме, к остатку добавили 150 мл 8N HCl и кипятили в течение 17 часов. Охлажденную реакционную массу экстрагировали бензолом или хлороформом (3 × 20 мл) и водную фазу упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на Диасорб-Сульфо (H^+) (элюент - вода, 0.5÷1.5N HCl). Положительные на нингидрин фракции упарили, растворили в водном этаноле и обработали 10 мл эпихлоргидрина. Получили 10.7 г (52%) (считая на шиффово основание). Т. пл. 231-235°C.

Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P , а также данные элементного анализа были близки к данным аминокислоты **210**, синтез которой из винилфосфоната описан выше.

2-Амино-2-изопропил-4-фосфономасляная кислота 211 (iPr-AP4).

Смесь 4.8 г (0.020 моль) диэтилового эфира 2-бромэтилфосфоновой кислоты, 5 г (0.036 моль) тщательно измельченного карбоната калия, 3.5 г (0.016 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-метилмасляной кислоты, и 0.5 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали при кипении в 30 мл тетрагидрофурана в течение 15 часов, добавили 5 г (0.015 моль) измельченного карбоната цезия и продолжали перемешивание еще в течение 10-15 часов, после завершения реакции смесь охладили и отфильтровали (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P). Фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (3×10 мл, pH 7) и упарили. К остатку добавили 30 мл 8N HCl и кипятили в течение 15 часов. Охлажденную реакционную массу экстрагировали эфиром (3×20 мл) и водную фазу упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на Dowex 50W(H^+) (элюент - вода, $1 \div 1.5\text{N}$ HCl). Фракции с положительной реакцией на нингидрин упарили, растворили в водном этаноле и обработали 3.0 мл эпихлоргидрина. После перекристаллизации из водного ацетона или водного спирта получили 1.3 г (36%) аминокислоты **211** (i-Pr-AP4). Т. пл. 230-233°C. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P , а также данные элементного анализа были близки к аналитическим данным для аминокислоты **211**, синтез которой из винилфосфоната описан выше.

2-Амино-2-фенил-4-фосфономасляная кислота 212 (Ph-AP4).

К смеси 4.4 г (0.018 моль) диэтилового эфира 2-бромэтилфосфоновой кислоты и 8 г (0.058 моль) мелко измельченного карбоната калия в 10 мл тетрагидрофурана добавили 4 г (0.016 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-фенилуксусной кислоты и 0.5 г тетрабутиламмоний бромида в 10 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 25-30 часов, охладили и отфильтровали (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P). Далее реакционную массу обрабатывали аналогично синтезу аминокислоты 210. Получили 1.3 г (32%) аминокислоты 212 (Ph-AP4) (считая на исходное основание Шиффа). Т. пл. 248-250°C. Аналитические и спектральные данные были близки к данным для аминокислоты 212, синтез которой из винилфосфоната описан выше.

2-Амино-2-бензил-4-фосфономасляная кислота 221 (Bn-AP4).

Смесь 6.9 г (0.028 моль) диэтилового эфира 2-бромэтилфосфоновой кислоты, 6.2 г (0.023 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-фенилпропионовой кислоты (предварительно полученного из гидрохлорида метилового эфира фенилаланина и бензальдегида), 15.1 г (0.046 моль) карбоната цезия, 0.5 г тетрабутиламмоний бромида перемешивали при кипении в 20 мл тетрагидрофурана в течение 18-20 часов. После завершения

реакции (контроль за ходом реакции проводили методами ТСХ и ЯМР ^{31}P) реакционную массу охладили и отфильтровали. Фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 50 мл хлороформа, мыли водой (3×10 мл) и упарили. К маслянистому остатку добавили 30 мл 8N HCl и кипятили в течение 15 часов. Охлажденную реакционную массу экстрагировали бензолом (2×20 мл) и эфиром (2×20 мл) и кислую водную фазу упарили в вакууме. Остаток растворили в водном этаноле (1: 4) и обработали 3.0 мл эпихлоргидрина, полукристаллический осадок, представляющий собой в основном (согласно данным ^1H и ^{31}P ЯМР) свободную аминокислоту хроматографировали на Диасорб-Сульфо (H^+) (элюент – вода). Фракции с положительной реакцией на нингидрин упарили и кристаллизовали из смеси спирт : эфир (5:1). После дополнительной перекристаллизации из водного спирт (1 : 5) получили 2.8 г аминокислоты **221** (Bn-AP4) (44.3%) (считая на исходное шиффово основание). Т. пл. $264\div 267^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.: 1.35 м (2H, CH_2), 1.75 м (2H, CH_2), 2.62 д (1H, CH_2Ph), 2.90 д (1H, CH_2Ph), 6.73 м (2H, Ph) и 6.87 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ_{p} , м.д.: 28.7 Найдено, %: C 48.60, 48.30; H 6.23, 6.33; P 11.23, 11.54. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, % : C 48.36; H 5.90; P 11.34.

2-Амино-2-бензил-5-фосфоновалериановая кислота 222 (Bn-AP5).

Аминокислоту (Bn-AP5) получили взаимодействием 4.5 г (0.017 моль) диэтилового эфира 3-бромпропилфосфоновой кислоты, 5 г (0.036 моль) карбоната калия, 4.1 г (0.015 моль) метилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-3-фенилпропионовой кислоты, 5 г карбоната цезия и 0.3 г тетрабутиламмоний бромида в 30 мл тетрагидрофурана с дальнейшей обработкой реакционной смеси аналогично получению (221). Выход аминокислоты **222** (Bn-AP5) составил 1.5 г (34%). Т. пл. $265\text{--}268^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.: 1.32 м (4H, 2CH_2), 1.62 м (2H, CH_2), 2.64 д (1H, CH_2Ph), 2.90 д (1H, CH_2Ph), 6.76 м (2H, Ph) и 6.88 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ_{p} , м.д.: 31.0. Найдено, %: C 48.84, 48.54; H 6.24, 6.40; N 4.54, 4.63. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}\times 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, % : C 48.65; H 6.46; N 4.72.

2-Амино-2-метил-6-фосфоногексановая кислота 223 (Me-AP6).

Аминокислоту (Me-AP6) получили взаимодействием 8.1 г (0.030 моль) диэтилового эфира 4-бромбутилфосфоновой кислоты, 6 г (0.043 моль) карбоната калия, 4.2 г (0.020 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-пропионовой кислоты, 5 г (0.015 моль) карбоната цезия и 0.3 г тетрабутиламмоний бромида в 30 мл тетрагидрофурана с дальнейшей обработкой реакционной смеси аналогично получению (221). Выход аминокислоты **223** (Me-AP6) составил 1.9 г (42%). Т. пл. $220\text{--}223^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.: 1.08 м (2H, CH_2), 1.25 с (3H, CH_3), 1.56 м (6H, 3CH_2). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ_{p} , м.д.: 32.3. Найдено, %: C 37.20, 37.43; H 7.24, 7.40; N 6.04, 6.37. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, % : C 37.34; H 7.16; N 6.22.

2-Амино-2-метил-7-фосфоногептановая кислота 224 (Me-AP7).

Аминокислоту **224** (Me-AP7) получили взаимодействием 8.9 г (0.031 моль) диэтилового эфира 5-бромамилфосфоновой кислоты, 8 г (0.059 моль) карбоната калия, 5.5 г (0.027 моль) этилового эфира 2-(N-бензилиден)амино-пропионовой кислоты, 7 г (0.021 моль) карбоната цезия и 0.5 г тетрабутиламмоний бромида в 30 мл тетрагидрофурана с дальнейшей обработкой реакционной смеси аналогично получению (221). Выход аминокислоты **224** (Me-AP7) составил 2.4 г (38%). Т. пл. 207-210°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.40 м (4H, 2CH_2), 1.49 с (3H, CH_3), 1.55 м (4H, 2CH_2), 1.83 м (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), $\delta_{\text{р}}$, м.д.: 29.4. Найдено, %: C 40.36, 40.45; H 7.24, 7.40; P 12.34, 12.67. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, % : C 40.17; H 7.58; P 12.95.

3.3. Разработка новой методологии синтеза псевдо-пептидов.

3.3.1. Общая процедура синтеза фосфонистых изостеров аминокислот - 2-замещенных 2-гидроксикарбонил-этилфосфонистых кислот 225-229.

Гипофосфит аммония (0.10 моль) или смесь гипофосфита калия (0.10 моль) и хлорида аммония (0.10 моль) перемешивали в течение 3 часов при 120-130°C в гексаметилдисилазане (0.15 моль). Соответствующий акрилат (0.05-0.07 моль) медленно, по каплям добавили к предварительно охлажденной в токе аргона до 5-10°C реакционной массе, которую затем перемешивали 3 часа при 40°C или в течение ночи при комнатной температуре в слабом токе аргона и смесь охладили до 5-10°C. Реакционную массу разбавили хлористым метиленом или хлороформом (50-70 мл) и к образовавшемуся раствору добавили медленно, по каплям 10 мл 1÷2N соляной кислоты. Органическую фазу мыли 0.5÷1N HCl (1×10 мл) и затем водой (1×10 мл) и тщательно сушили над сульфатом магния. После удаления осушителя фильтрат упарили в вакууме. Остаток согласно ^1H и ^{31}P ЯМР данным представлял собой бесцветное или слегка желтоватое масло, содержащее соответствующую 2-замещенную 2-(алкоксикарбонил)-этилфосфонистую кислоту **225-229** ($\delta_{\text{р}}$ 25-34 ppm) (~90-95%), образующуюся в результате мягкого кислого гидролиза бис(триметилсилил)фосфонитов **35.1**. В качестве примеси целевой продукт может содержать бис(2-замещенную 2-алкоксикарбонилэтил)фосфиновую кислоту симметричной структуры ($\delta_{\text{р}}$ 45-50 ppm) (~1-8%) (см. гл. **2.3.1.**) (в зависимости от соотношения гипофосфористой компоненты и соответствующего акрилового эфира). Следы непрореагировавшей гипофосфористой кислоты были удалены водной промывкой. Маслообразные кислоты **225-229** были использованы для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Выходы фосфонистых кислот **225-229** (схема 35) составляли 69-83% (считая на исходный гипофосфит калия или аммония).

Примеры синтеза фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер аминокислоты.

2-(Этоксикарбонил)-этилфосфонистая кислота **225**.

Синтез бис(триметилсилилового) эфира 2-(этоксикарбонил)-этилфосфонистой кислоты **225a.** Смесь 3.0 г (0.036 моль) гипофосфита аммония и 8.4 мл (0.040 моль) гексаметилдисилазана (ГМДС) перемешивали при кипении в течение 3 часов. Реакционную массу охладили в токе аргона и при 30-40°C медленно, по каплям добавили 3.9 мл (0.036 моль) этилакрилата, смесь перемешивали при 30-40°C в течение 3-5 часов. **Силиловый эфир **225a**** использовали обычно *in situ* для дальнейших превращений, но для подтверждения предлагаемой реакционной цепочки силлфосфонит **225a** был дополнительно выделен в индивидуальном виде вакуумной перегонкой. Выход 8.3 г (78%). Т. кип. 96-99°C (1 мм. рт. ст.). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3) δ , м.д.: 157.8. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 0.00 с (18 H, OSiMe_3); 1.20 т (3H, CH_3), 1.62 м (2H, CH_2), 2.30 м (2H, CH_2), 4.12 к (2H, CH_2O). Аналогичным образом были получены и использовались *in situ* силиловые эфиры других фосфонистых кислот **225-229**, содержащих структурный изостерный фрагмент соответствующей аминокислоты.

При получении фосфонистой кислоты **225** реакционную смесь, содержащую 3.0 г (0.036 моль) гипофосфита аммония (или смесь 0.036 моль гипофосфита калия и 0.036 моль хлорида аммония) и 8.4 мл (0.040 моль) ГМДС, после двухчасового кипения (или трехчасового кипения в случае смеси гипофосфита калия и хлорида аммония) охладили в слабом токе аргона до 5-10°C и медленно, по каплям добавили 2.0 мл (0.018 моль) этилакрилата (0.5 мольных эквивалента по отношению к гипофосфиту аммония), поддерживая температуру смеси не выше 10°C. Затем реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и оставили без перемешивания в токе аргона до следующего дня. К смеси при интенсивном перемешивании и охлаждении медленно, по каплям добавили 40 мл водного спирта (1:1) и образовавшуюся массу упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа и мыли 0.5N HCl (3×10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме, маслообразный остаток тщательно сушили в высоком вакууме. Выход фосфонистой кислоты **225** составил 2.4 г {(80%, считая на этилакрилат, 2.1 г (70%), исходя из смеси гипофосфита калия и хлорида аммония)}. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.16 т (3H, CH_3), 1.90 м (2H, CH_2), 2.48 м (2H, CH_2), 4.28 к (2H, CH_2O), 7.05 д ($^1J_{\text{PH}}$, 563 Гц), 12.70 с (уширен.) (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.): 26.1. Найдено, %: C 36.63, 36.72; H 6.75, 6.87. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, % C 36.15, H 6.67.

Кислота **225**, полученная с использованием вышеописанной процедуры, успешно использовалась в дальнейших превращениях без дополнительной очистки, и может содержать продукт 1:2 присоединения - бис[2-(этоксикарбонил)-этил]фосфиновую кислоту **22** (~1÷2%) с характерным сигналом в области 42-45 м.д. спектра ЯМР ^{31}P (в зависимости от растворителя).

При увеличении соотношения исходных реагентов – гипофосфита аммония к этилакрилату до 3:1 в тех же условиях синтеза продукт 1:2 присоединения не обнаружен. Однако, при соотношении вышеназванных реагентов 1:1 целевая фосфонистая кислота **225** может содержать до ~5-8% примесного продукта двойного присоединения – фосфиновую кислоту **22**, наличие которой не осложняло участие фосфонистой кислоты **225** в дальнейших превращениях и примесь благополучно удалялась при выделении и очистке продуктов последующих реакций.

2-(Этоксикарбонил)-пропилфосфонистая кислота 226.

Смесь 2.7 г (0.03 моль) гипофосфита аммония и 8.8 мл (0.04 моль) ГМДС перемешивали при кипении в течение 2 часов, затем охладили в слабом токе аргона до 5-10°C и медленно, по каплям добавили 2.5 мл (0.02 моль) этилового эфира метакриловой кислоты (2/3 мольных эквивалента по отношению к гипофосфиту аммония) при 5-10°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 часов и оставили без перемешивания в токе аргона до следующего дня. Затем к реакционной массе при интенсивном перемешивании и охлаждении медленно, по каплям добавили 30 мл водного спирта (1:1) и образовавшуюся массу упарили в вакууме. Остаток растворили в 50 мл хлороформа и мыли 0.5N HCl (3×10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме, маслообразный остаток тщательно сушили в высоком вакууме. Выход целевой фосфонистой кислоты **226** составил 2.4 г (69%, считая на этилметакрилат). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.18 т (3H, CH_3CH_2), 1.22 д (3H, CH_3CH), 1.70 м (1H, один из CH_2P), 2.04 м (1H, второй из CH_2P), 2.73 м {1H, $\text{CHC}(\text{O})$ }, 4.03 к (2H, OCH_2), 7.05 д (1H, PH, $^1J_{\text{PH}}$.562 Гц), 12.72 с (уширен.) (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 31.5 Найдено, %: C 40.83, 40.77; H 7.53, 7.63. $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: C 40.01, H 7.27. Фосфонистая кислота **226** может содержать от 4 до 5% продукта бисприсоединения – фосфиновую кислоту **23** с характерным сигналом в области 49-52 м.д. спектра ЯМР ^{31}P (в зависимости от растворителя).

Кислота **226**, полученная с использованием вышеописанной процедуры, успешно использовалась в дальнейших превращениях в синтезе фосфиновых псевдо-пептидов без дополнительной очистки. Кроме того, кислотным гидролизом эфира-кислоты **226** была получена **2-(гидроксикарбонил)-пропилфосфонистая кислота 226a**. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м.д.): 1.10 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$.7 Гц), 1.72 м (1H, один из CH_2P), 1.98 м (1H, второй из CH_2P), 2.67 м (1H, CHCH_3), 6.96 д (1H, PH, $^1J_{\text{PH}}$.560 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.): 35.2.

Остальные фосфонистые кислоты **227-229** были получены аналогичным образом в соответствии с выше описанной процедурой, рекомендуемое соотношение гипофосфита аммония к соответствующему α -замещенному акрилату 1.5÷2:1. Ниже приведены данные этих соединений.

2-(Этоксикарбонил)-4-метил-амилфосфонистая кислота 227.

Выход 83%. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ , м.д.): 0.97-1.05 м (3H, CH_3), 1.35 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7$ Гц), 1.48 м (1H, CH), 1.65 м (2H, CH_2CH), 2.10 м (2H, CH_2P), 2.83 м {1H, $\text{CHC}(\text{O})$ }, 4.17 м (2H, CH_2O), 7.05 д (1H, PH, $^1J_{\text{PH}} 560$ Гц), 12.68 с (уширен.) (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ , м.д.): 31.1. Найдено, %: P 13.63, 13.43. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, % P: 13.94.

2,3-Бис(метоксикарбонил)-пропилфосфонистая кислота 228.

Выход 77%. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м. д.: 2.11 м (2H, CH_2P), 2.70 м {2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 3.17 м {1H, $\text{CHC}(\text{O})$ }, 3.60 с (3H, CH_3O), 3.67 с (3H, CH_3O), 7.05 д (1H, PH, $^1J_{\text{PH}} 560$ Гц), 12.71 с (уширен.) (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.): 32.3. Найдено, %: P 14.33, 14.10. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % P 13.82.

2,4-Бис(этоксикарбонил)-бутилфосфонистая кислота 229.

Выход 75%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.17 т (3H, CH_3), 1.21 т (3H, CH_3), 1.75-2.10 м (4H, $2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 1.96 м (2H, CH_2P), 2.68 м {1H, $\text{CHC}(\text{O})$ }, 3.98 к (2H, CH_2O), 4.05 к (2H, CH_2O), 6.97 д (1H, PH, $^1J_{\text{PH}} 560$ Гц), 12.65 с (уширен.) (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ , м.д.): 28.7. Найдено, %: P 11.94, 11.90. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, % P: 11.63.

3.3.2. Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений.

Процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида.

К перемешиваемому раствору гидрофосфорильного соединения (VI) (4.5 ммоль) и соответствующего алкилкарбамата (4.5 ммоль) в уксусном ангидриде (4 мл) при комнатной температуре добавили ацетилхлорид или иной катализатор* и затем по каплям соответствующий альдегид (5.0 ммоль). Перемешивание реакционной массы продолжали в течение 10-50 часов при комнатной температуре, за ходом реакции наблюдали, используя ^{31}P ЯМР и ТСХ методы. Реакционную смесь разбавили толуолом (5-10 мл) и упарили в вакууме. Остаток растворили в хлороформе (20-30 мл) и промыли водой (3-5 мл), органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент хлороформ, хлороформ – изопропанол (3-5%) и (или) кристаллизовали из эфира или гексана и перекристаллизовали из смеси гексан - спирт (7÷10 : 1) или эфир – спирт (10 : 1) и выделили соединения (230-254).

Примечание. *Катализатор – ацетилхлорид (1мл, в общем случае $\frac{1}{4}$ от количества уксусного ангидрида, мл) или трифторуксусная кислота (TFA) (0.45 ммоль, 0.1 эквивалента) или р-толуолсульфокислота (TSA) (0.09 ммоль, 0.02 эквивалента).

Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные N-(алкилоксикарбонил)- α -аминоалкилфосфорильных соединений 230-240 (табл.19).

230. Диметиловый эфир α -(этоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты

Т.пл. 87-88°C. ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 4/1) 0.6.

Спектр ЯМР ^1H (CCl₄) δ : 1.06 т (3H, CH₃), 3.26 д (3H, $^3J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, OCH₃), 3.64 д ($^3J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, 3H, OCH₃), 3.91 к (2H, CH₂), 4.96 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц, 1H, CH), 6.77 д ($^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц, 1H, NH), 7.14, 7.35 м (3H+2H).

Спектр ЯМР ^1H (CCl₄+d₆-DMSO, 2:1) δ : 1.22 т (3H, CH₃), 3.52 д (3H, $^2J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, CH₃), 3.64 д ($^2J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц, 3H, CH₃), 4.04 к (2H, CH₂), 5.03 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 9.5 Гц, 1H, CH), 7.27 м, 7.43 м (3H+2H), 8.02 д (уширен., $^3J_{\text{HH}}$ 9.5 Гц, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^1H (CCl₄+CD₃OD, 5:1) δ : 1.26 т (3H, CH₃), 3.52 д ($^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц, 3H, CH₃), 3.75 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 4.09 к (2H, CH₂), 5.12 д ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, 1H, CH), 7.2-7.4 м (5H).

Спектр ЯМР ^{31}P (CCl₄) δ : 24.6.

Спектр ЯМР ^{13}C (d₆-DMSO) δ : 14.6, 51.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 166.9 Гц), 53.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 60.5, 127.7, 128.2 (4C), 135.7, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц).

MS m/z =288 (2%) [M+H]⁺; 287 (4.7%); 178 (100%) PhC⁺HNHC(O)OCH₂CH₃, 106 (32%) PhC⁺HNH₂.

Найдено, %: C, 50.34, 50.29; H, 6.26, 6.24; N, 4.84, 4.82. C₁₂H₁₈NO₅P. Вычислено, %: C, 50.18; H, 6.32; N, 4.88.

231. Дибутиловый эфир α -(этоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты.

Т. пл. 64°C. ТСХ: R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} = 4/1) 0.7.

Спектр ^1H ЯМР (CCl₄+CD₃OD, 5:1+TFA) δ : 0.84 т (3H, CH₃), 0.94 т (3H, CH₃), 1.25 т (3H, CH₃), 1.10-1.25 м (2H, CH₂), 1.30-1.50 м (4H, 2CH₂), 1.50-1.70 м (2H, CH₂), 3.50-3.70 м (1H, один из OCH₂), 3.75-3.93 м (1H, один из OCH₂), 4.06 м (4H, 2CH₂), 5.08 д ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, 1H, CH), 7.04 д ($^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц, 1H, NH) 7.25-7.48 м (5H).

Спектр ^1H ЯМР (CCl₄,TMS), δ : 0.82 т (3H, CH₃), 0.95 т (3H, CH₃), 1.21 т (3H, CH₃), 1.10-1.25 м (2H, CH₂), 1.30-1.50 м (4H, 2CH₂), 1.55-1.75 м (2H, CH₂), 3.40-3.60 м (1H, один из OCH₂), 3.70-3.85 м (1H, второй из OCH₂), 4.04 к (4H, 2CH₂), 5.03 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 22.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц, 1H, CH), 6.51 д ($^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц, 1H, NH), 7.2-7.5 м (5H).

Спектр ^{31}P ЯМР (CCl₄) δ : 22.0. Спектр ^{31}P ЯМР (CCl₄+CD₃OD, 5:1+TFA) δ : 21.8.

Спектр ^{13}C ЯМР (d₆-DMSO) δ : 13.37, 13.40, 14.6, 18.08, 18.09, 31.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 32.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 52.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 154.8 Гц), 60.4, 65.6 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 65.9 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 127.5, 128.0 (2C), 128.1, 128.2, 135.8, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц).

MS $m/z=372$ (5%) $[M+H]^+$; 371 (9%); 178 (100%) $PhC^+HNHC(O)OCH_2CH_3$; 106 (64%) PhC^+HNH_2 .

Найдено, %: C, 58.31, 58.37; H, 8.08, 8.11; N, 3.83, 3.80. $C_{18}H_{30}NO_5P$. Вычислено, %: C, 58.21; H, 8.14; N, 3.77.

232. α -(Этоксикарбониламино)-бензил-метилфосфиновая кислота

Т. пл. 165-166°C. ТСХ : $R_f \{CHCl_3/CO(CH_3)_2\} = 4/1$ 0.1.

Спектр 1H ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 1.25 т (3H, CH_3), 1.36 д ($^2J_{PH}$ 14.1 Гц, 3H, CH_3), 4.08 к (2H, CH_2), 4.91 д ($^2J_{PH}$ 15.4 Гц, 1H, CH), 7.2-7.45 м (5H).

Спектр 1H ЯМР (CCl_4+d_6-DMSO ; 4:1) δ : 1.1-1.3 м (6H, 2 CH_3), 4.03 к (2H, CH_2), 4.86 дд ($^2J_{PH}$ 18.0 Hz, $^3J_{HH}$ 10.0 Гц, 1H, CH), 7.2-7.45 м (5H), 7.75 д ($^3J_{HH}$ 10.0 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 44.1. Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4+d_6-DMSO ; 4:1) δ : 47.2.

Спектр ^{13}C ЯМР (d_6-DMSO) δ : 12.5 д ($^1J_{PC}$ 92.2 Гц), 14.6, 56.0 д ($^1J_{PC}$ 99.2 Гц), 60.3, 127.1, 128.0 (4C), 136.9, 156.2.

MS $m/z=258$ (6%) $[M+H]^+$; 178 (100%) $PhC^+HNHC(O)OCH_2CH_3$; 106 (95%) PhC^+HNH_2 .

Найдено, %: C, 51.48, 51.43; H, 6.23, 6.25; N, 5.39, 5.34. $C_{11}H_{16}NO_4P$. Вычислено, %: C, 51.36; H, 6.27; N, 5.45.

233. α -(Метоксикарбониламино)-бензил-метилфосфиновая кислота

Т. пл. 212-214°C. ТСХ $R_f \{CHCl_3/CO(CH_3)_2\} = 4/1$ 0.1.

Спектр 1H ЯМР (CCl_4+d_6-DMSO ; 4:1) δ : 1.23 д ($^2J_{PH}$ 14.1 Гц, 3H, CH_3), 3.58 с (3H, OCH_3), 4.83 дд ($^2J_{PH}$ 18.1 Гц, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц, 1H, CH), 7.15-7.45 м (5H), 7.92 д ($^3J_{HH}$ 8.7 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4+d_6-DMSO ; 4:1, δ , м. д.) : 43.5.

Спектр ^{13}C ЯМР (d_6-DMSO) δ : 12.6 д ($^1J_{PC}$ 92.5 Гц), 51.9, 56.1 д ($^1J_{PC}$ 99.5 Гц), 127.1, 127.2, 127.9, 128.0(2C), 128.1, 136.9, 156.7 д ($^3J_{PC}$ 7.7 Гц).

Найдено, %: C, 49.51, 49.47; H, 5.77, 5.82; N, 5.78, 5.79. $C_{10}H_{14}NO_4P$. Вычислено, %: C, 49.39; H, 5.80; N, 5.76.

234. 1-(Этоксикарбониламино)-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота.

Т.пл. 144-146°C. ТСХ $R_f \{CHCl_3/CO(CH_3)_2\} = 4/1$ 0.10.

Спектр 1H ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 0.93 д ($^3J_{HH}$ 6.6 Гц, 6H, CH_3), 0.97 д ($^3J_{HH}$ 6.6 Гц, 6H, CH_3), 1.26 т (3H, CH_3), 1.38 д ($^2J_{PH}$ 14.1 Гц, 3H, CH_3), 1.40-1.55 м (2H, CH_2), 1.60-1.85 м (1H, CH), 3.82 м (1H, CH), 4.08 к (2H, CH_2).

Спектр 1H ЯМР ($CCl_4+ d_6-DMSO$; 4:1) δ : 0.90 д (J_{HH} 6.5 Гц, 6H, 2 CH_3), 1.25 т (3H, CH_3), 1.3 д ($^2J_{PH}$ 14.0 Гц, 3H, CH_3), 1.35-1.6 м (2H, CH_2), 1.6-1.85 м (1H, CH), 3.7 м (1H, CH), 4.0 к (2H, CH_2), 6.9 д ($^3J_{HH}$ 9.3 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР ($CCl_4+ d_6-DMSO$; 4:1): 49.0. Спектр ^{31}P ЯМР (CCl_4+CD_3OD ; 5:1) δ : 52.0.

Спектр ^{13}C ЯМР (d_6 -DMSO) δ : 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 14.7, 20.9, 23.3, 24.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 36.0, 49.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 59.9, 156.4.

MS $m/z=238$ (37%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 158 (100%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}^+\text{HNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Найдено, %: С, 45.70, 45.66; Н, 8.45, 8.51; N, 5.87, 5.82. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С, 45.57; Н, 8.50; N, 5.90.

235. 1-(Метоксикарбониламино)-2-метил-пропил-метилфосфиновая кислота.

Т.пл. 133-134°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.10.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O) δ : 0.84 д (3H, CH_3), 0.87 д (3H, CH_3), 1.33 д ($^2J_{\text{PH}}$ 13.9 Гц, 3H, CH_3), 1.95-2.19 м (1H, CH), 3.56 с (3H, CH_3), 3.61 дд (J_{PH} 13.7 Гц, J_{HH} 5.7 Гц, CH).

Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O) δ : 52.5.

Спектр ^{13}C ЯМР (d_6 -DMSO) δ : 14.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 18.6 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 20.8 д (d, $^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 27.6, 51.7, 56.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.0 Гц), 157.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц).

Найдено, %: С, 40.34, 40.29; Н, 7.53, 7.61; N, 6.59, 6.53; P, 14.63, 14.73. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С, 40.19; Н, 7.71; N, 6.70; P, 14.81.

236. 1-(Метоксикарбониламино)-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота.

Т.пл. 197-198°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.20.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4 + d_6$ -DMSO; 4:1) δ : 0.88 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц, 3H, CH_3), 0.92 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц, 3H, CH_3), 1.25 д ($^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц, 3H, CH_3), 1.33-1.55 м (2H, CH_2), 1.57-1.78 м (1H, CH), 3.58 с (3H, CH_3), 3.67 д ($^2J_{\text{PH}}$ 9.9 Гц, 1H, CH), 6.90 д ($^3J_{\text{HH}}$ 9.4 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4 + d_6$ -DMSO; 4:1) δ : 48.3.

Спектр ^{13}C ЯМР (d_6 -DMSO) δ : 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.5 Гц), 20.9, 23.4, 24.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.5 Гц), 36.0 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 49.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.5 Гц), 51.6, 156.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц),.

Найдено, %: С, 43.21, 43.17; Н, 8.09, 8.14; N, 6.31, 6.32. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С, 43.05; Н, 8.13; N, 6.28.

237. α -(Этоксикарбониламино)-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота.

Выход 53.6%, масло. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.15-0.20.

Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1.25 т (3H, CH_3), 3.50-3.70 м (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.1 д ($^2J_{\text{PH}}$ 14 Гц, CH), 7.2-7.5 (m, 5H, Ph).

237а. α -Аминобензил-гидроксиметилфосфиновая кислота.

Т. пл. 234-236°C. Выход 31.5% (общий, считая на этилкарбамат). TLC R_f ($\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) = 4/1) 0.05-0.10.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O) δ : 3.57 д ($^2J_{\text{PH}}$ 6.2 Гц, 2H, CH_2), 4.42 д ($^2J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц, 1H, CHN), 7.35 м (5H).

Спектр ^{31}P ЯМР (D_2O): 29.0.

Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O) δ : 54.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 85.1 Гц), 59.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 116.2 Гц), 128.1, 128.2, 129.3, 129.5 (2C), 132.2 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц).

MS $m/z=106$ (89%) PhC^+HNH_2 ; 91 (100%) PhCH_2^+ .

Найдено, %: С 43.75, 43.63; Н 6.47, 6.48; Р 14.19, 14.16. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43.84; Н 6.44; Р 14.13.

238. α -(Этоксикарбониламино)-бензил-2-(этоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота.

Т.пл. 152-153°C (эфир). TLC: $R_f\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.15.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ : 1.28 т (6H, CH_3), 1.78-2.06 м (2H, CH_2), 2.39-2.60 м (2H, CH_2), 4.10 к (2H, CH_2) 4.17 к (2H, CH_2), 4.97 д ($^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц, 1H, CH), 7.20-7.45 м (5H).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ 46.1.

Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 14.1, 14.6, 21.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.6 Гц), 26.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 54.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 99.6 Гц), 60.3, 60.4, 127.2, 127.3, 128.0 (2C), 128.2, 136.3, 156.3 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 172.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.9 Гц).

MS $m/z=344$ (3.4%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 178 (100%) $\text{PhC}^+\text{HNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 165 (44%) $\text{EtO}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{P}^+\text{H}(\text{O})\text{OH}$.

Найдено, %: С, 52.54, 52.61; Н, 6.39, 6.41; N, 4.11, 4.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С, 52.48; Н, 6.46; N, 4.08.

239. 1-(Метоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-(этоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота.

Т. пл. 123-125°C (эфир). TLC $R_f\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.20.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1) δ : 0.93 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 0.97 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.27 т (3H, CH_3), 1.50 м (2H, CH_2), 1.72 м (1H, CH), 1.96 м (2H, CH_2), 2.55 м (2H, CH_2), 3.66 с (3H, CH_3), 3.88 м (1H, CH), 4.12 к (2H, CH_2).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{d}_6\text{-DMSO}$, 4:1) δ : 0.85 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 0.88 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.20 т (3H, CH_3), 1.44 м (2H, CH_2), 1.63 м (1H, CH), 1.87 м (2H, CH_2), 2.43 м (2H, CH_2), 3.56 с (3H, CH_3), 3.75 м (1H, CH), 4.05 к (2H, CH_2), 6.93 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{d}_6\text{-DMSO}$, 4:1), δ : 50.0. Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$, 5:1), δ : 51.1.

Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ : 14.1, 20.8, 21.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.3 Гц), 23.3, 24.0 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.8 Гц), 26.4, 35.7, 48.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 106.9 Гц), 51.7, 60.2, 156.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 172.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.7 Гц).

MS $m/z=310$ (13%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 144 (100%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}^+\text{HNHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, 165 (36%) $\text{EtO}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{P}^+\text{H}(\text{O})\text{OH}$.

Найдено, %: С, 46.71, 46.81; Н, 7.77, 7.79; N, 4.50, 4.48; Р, 9.97, 9.93. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С, 46.60; Н, 7.82; N, 4.53; О, 31.04; Р, 10.01.

240. α -(Этоксикарбониламино)-бензил-диэтилфосфиноксид.

Т. пл. 156-157°C. TLC $R_f\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2\} = 4/1$ 0.35.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{CCl}_4 + d^6\text{-DMSO}$; 4:1) δ : 0.85-1.10 м (6H, 2CH_3), 1.22 т (3H, CH_3), 1.42-1.80 м (4H, 2CH_2), 4.03 к (2H, CH_2), 4.99 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 11.2 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, 1H, CH), 7.20-7.50 м (5H), 7.92 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, 1H, NH).

Спектр ^{31}P ЯМР ($\text{CCl}_4 + d^6\text{-DMSO}$; 4:1) δ : 51.2.

Спектр ^{13}C ЯМР ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 5.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 5.4 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 14.6, 17.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 63.5 Гц), 18.0 (д, $^1J_{\text{PC}}$ 64.9 Гц), 53.4 (д, $^1J_{\text{PC}}$ 67.8 Гц), 60.5, 127.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2 Гц), 127.8, 127.9, 128.10, 128.14, 136.4, 156.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц).

MS $m/z=283$ (3%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 178 (100%) $\text{PhC}^+\text{HNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; 106 (97%) PhC^+HNH_2 .

Найдено, %: C, 59.39, 59.57; H, 7.79, 7.75; N, 5.03, 5.05; P, 10.83, 10.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$.
Вычислено, %: C, 59.35; H, 7.83; N, 4.94; O, 16.94; P, 10.93.

Константы, ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектральные и аналитические данные N-(бензилоксикарбонил)- α -аминоалкилфосфорильных соединений 241-254 (табл.20).

241. Диметиловый эфир α -(бензилоксикарбониламино)-бензилфосфоновой кислоты.

Т. пл. 119-120°C.

Спектр ЯМР ^1H $\{\text{Me}_2\text{C}(\text{O})\text{-}d_6$; δ , м. д.} : 3.51 д (3H, CH_3O , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 3.67 д (3H, CH_3O , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 5.07 м (2H, CH_2Ph), 5.19 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 20.5 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 7.2÷7.6 м (10H, 2Ph), 8.04 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 = 1:3; δ , м. д.) : 3.51 д (3H, CH_3O , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 3.59 д (3H, CH_3O , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6 Гц), 5.04 м (2H, CH_2Ph), 5.15 дд (1H, CHN, $^2J_{\text{PH}}$ 21.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц), 7.25÷7.55 м (10H, 2Ph), 8.51 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P [$\{\text{Me}_2\text{C}(\text{O})\text{-}d_6\}$, δ , м. д.]: 24.6. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO-}d_6$: CCl_4 = 1:3; δ , м. д.): 20.2.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м. д.) : 51.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 164.0 Гц), 53.1 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 53.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 66.0, 127.7, 127.8 (2C), 127.9, 128.1, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 128.7, 135.6, 136.8, 155.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.5 Гц).

242. 1-(Бензилоксикарбониламино)-этил-метилфосфиновая кислота.

Т. пл. 100-101°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$; δ , м. д.) : 1.19 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 10.2 Гц), 1.24 д ($^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 3.69 м (1H, CHN), 5.04 АВ (2H, CH_2O), 7.35 м (5H, Ph), 7.52 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.33 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 15.0 Гц), 1.42 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 15.4 Гц), 3.99 м (1H, CHN), 5.09 АВ (2H, CH_2Ph), 5.37 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц), 7.32 м (5H, Ph), 10.56 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 47.0. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 54.8.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 15.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 16.4 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 50.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.5 Гц), 65.7, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4 (2C), 137.2, 155.6.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.) : 12.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 13.9, 46.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 67.2, 128.1 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 136.1, 155.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц). Найдено, %: С 51.21, 51.23; Н 6.31, 6.37; N 5.37, 5.34. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 51.36, Н 6.27, N 5.45.

243. 1-(Бензилоксикарбониламино)-пропил-метилфосфиновая кислота.

Т. пл. 109-111°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.) : 0.88 т (3H, CH_3CH_2), 1.22 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 1.43 м (1H, один из CH_2CH), 1.75 м (1H, один из CH_2CH), 3.47 м (1H, PCH), 5.05 АВ (2H, PhCH_2O), 7.34 м (5H, Ph), 7.43 д (^1H , NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 0.98 т (3H, CH_3CH_2), 1.42 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 1.55 м (1H, один из CH_2CH), 1.88 м (1H, один из CH_2CH), 3.82 м (1H, PCH), 5.11 АВ (2H, PhCH_2O), 5.24 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц), 7.32 м (5H, Ph), 10.71 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 46.6.

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 54.6.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.) : 10.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 12.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.0 Гц), 21.0, 52.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 67.1, 127.9 (2C), 128.1, 128.5 (2C), 136.2, 156.4 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.0 Гц). Найдено, %: С 53.07, 52.95; Н 6.73, 6.77; N 5.07, 5.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 53.14, Н 6.69, N 5.16.

244. 1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-пропил-метилфосфиновая кислота.

Т. пл. 107-109°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 ; δ , м. д.) : 0.90 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 0.93 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 1.22 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 2.08 м (1H, CH), 3.50 м (1H, CHP), 5.05 АВ (2H, CH_2O), 7.33 м (6H, Ph+NH).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 ; δ , м. д.): 46.5.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 14.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.9 Гц), 18.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 20.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 27.6 ($^2J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 56.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.0 Гц), 65.5, 127.5 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 137.2, 156.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.2 Гц). Найдено, %: С 54.47, 54.53; Н 7.01, 6.95; N 4.67, 4.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 54.73, Н 7.07, N 4.91.

245. 1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота.

Т. пл. 167-168°C.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.) : 0.81 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 0.87 д (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.21 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц), 1.45 м (2H, CH_2CH), 1.60 м (1H, CHCH_3),

3.67 дд (1H, CHN, $^2J_{PH}$ 16.8 Гц, $^3J_{HH}$ 9.3 Гц), 5.01 АВ (2H, $\underline{CH_2Ph}$), 7.3 м (5H, Ph), 7.44 д (1H, NH, $^3J_{HH}$ 9.3 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO- d_6 : CCl_4 = 1:3; δ , м. д.): 47.2.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.) : 12.5 д ($^1J_{PC}$ 89.5 Гц), 20.9, 23.3, 24.1 д ($^3J_{PC}$ 11.5 Гц), 35.9, 49.2 д ($^1J_{PC}$ 107.5 Гц), 65.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4 (2C), 137.2, 156.2 д ($^3J_{PC}$ 3.6 Гц).

246. α -(Бензилоксикарбониламино)-бензил-метилфосфиновая кислота.

Т.пл. 191-192°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 : CCl_4 = 1:3; δ , м. д.) : 1.22 д (3H, CH_3P , $^2J_{PH}$ 13.7 Гц), 4.87 дд (1H, CHN, $^2J_{PH}$ 18.1 Гц, $^3J_{HH}$ 9.7 Гц), 5.04 с (уширен.) (2H, $\underline{CH_2Ph}$), 7.36 м (10H, 2Ph), 8.25 д (1H, NH, $^3J_{HH}$ 9.7 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO- d_6 : CCl_4 = 1:3; δ , м. д.): 42.8.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.) : 13.5 д ($^1J_{PC}$ 92.3 Гц), 56.0 д ($^1J_{PC}$ 97.4 Гц), 65.8, 127.1, 127.7, 127.8, 127.85, 127.9, 128.0, 128.4 (2C), 128.6, 129.3, 136.8, 136.9 156.1 д ($^3J_{PC}$ 5.1 Гц).

247. 1-(Бензилоксикарбониламино)-пропил-2-фенилэтилфосфиновая кислота.

Т.пл. 101-103°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 ; δ , м. д.) : 0.89 т (3H, $\underline{CH_3CH_2}$), 1.49 м (1H, один из $\underline{CH_2CH}$), 1.80 м (3H, один из $\underline{CH_2CH} + CH_2P$), 2.73 м (2H, $\underline{CH_2Ph}$), 3.59 м (1H, CHP), 5.05 АВ (2H, CH_2O), 7.25 м (10H, 2Ph), 7.49 д (1H, NH, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д.) : 1.14 т (3H, $\underline{CH_3CH_2}$), 1.68 м (1H, один из $\underline{CH_2CH}$), 2.14 м (3H, один из $\underline{CH_2CH} + CH_2P$), 3.02 м (2H, $\underline{CH_2CH_2P}$), 4.07 м (1H, CHP), 5.24 АВ (2H, CH_2O), 7.37 м (11H, NH + 2Ph), 9.16 с (уширен.) (1H, $POOH$).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 46.9. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м. д.): 55.7.

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 10.5 д ($^3J_{PC}$ 11.4 Гц), 21.2, 27.2, 28.5 ($^1J_{PC}$ 89.3 Гц), 46.2 ($^1J_{PC}$ 104.3 Гц), 67.2, 126.3, 128.0 (3C), 128.2 (2C), 128.5 (4C), 136.2, 140.8 д ($^3J_{PC}$ 16.1 Гц), 156.4 ($^3J_{PC}$ 4.8 Гц).

Найдено, %: С 63.07, 62.95; Н 6.85, 6.81; Р 8.43, 8.51. $C_{19}H_{24}NO_4P$. Вычислено, %: С 63.15, Н 6.69, Р 8.57.

248. 1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-пропил-2-фенилэтилфосфиновая кислота.

Т. пл. 139-141°C.

Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 ; δ , м. д.) : 0.94 д (3H, $\underline{CH_3CH}$, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 0.96 д (3H, $\underline{CH_3CH}$, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц), 1.79 м (2H, CH_2P), 2.14 м (1H, $\underline{CHCH_3}$), 2.74 м (2H, CH_2Ph), 3.65 м (1H, CHP), 5.04 АВ (2H, CH_2O), 7.30 м (10H, 2Ph), 7.47 д (1H, NH, J_{HH} 10.1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$; δ , м. д.) : 1.16 д (3H, $\underline{CH_3CH}$, $^3J_{HH}$ 6.6 Гц), 1.18 д (3H, $\underline{CH_3CH}$, $^3J_{HH}$ 6.6 Гц), 2.13 м (2H, CH_2P), 2.49 м (1H,

CHCHP), 3.03 м (2H, CH₂CH₂P), 4.07 м (1H, CHP), 5.25 АВ (2H, CH₂O), 7.45 м (10H, NH + 2Ph), 8.10 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ³¹P (DMSO-d₆, δ, м. д.): 47.1. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м. д.): 56.3.

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.) : 17.7 д (³J_{PC} 2.9 Гц), 20.8 д (³J_{PC} 10.7 Гц), 27.3 д (²J_{PC} 3.3 Гц), 27.7, 29.7 д (¹J_{PC} 88.8 Гц), 53.7 д (¹J_{PC} 103.9 Гц), 67.3, 126.3, 128.0 (3C), 128.2, 128.6 (4C), 136.2, 140.7, 141.0, 156.5 д (³J_{PC} 6.3 Гц). Найдено, %: С 63.87, 63.75; Н 6.95, 7.11; Р 8.20, 8.11. C₂₀H₂₆NO₄P. Вычислено, %: С 63.99, Н 6.98, Р 8.25.

249. 1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-фенилэтилфосфиновая кислота.

Т. пл. 161-163°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м. д.) : 0.82 д (3H, CH₃CH, ³J_{HH} 6.2 Гц), 0.89 д (3H, CH₃CH, ³J_{HH} 6.6 Гц), 1.49 м (3H, CHCH₃ + CH₂CH), 1.80 м (2H, CH₂P), 2.74 м (CH₂Ph), 3.70 м (1H, PCH), 5.05 АВ (2H, CH₂O), 7.23 м (10H, 2Ph), 7.52 д (1H, NH, ³J_{HH} 9.3). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ, м. д.) : 0.98 д (6H, 2CH₃CH, ³J_{HH} 5.7 Гц), 1.68 м (3H, CHCH₃ + CH₂CH), 2.07 м (2H, CH₂P), 2.97 м (2H, CH₂CH₂P), 4.18 м (1H, CHP), 5.16 АВ (2H, CH₂O), 7.30 м (11H, 2Ph + NH), 9.67 с (уширен.) (POOH).

Спектр ЯМР ³¹P (DMSO-d₆, δ, м. д.): 47.4. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м. д.): 56.3.

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.) : 21.1, 23.5, 24.3 д (²J_{PC} 10.6 Гц), 27.2, 28.4 д (¹J_{PC} 89.3 Гц), 36.2, 47.6 д (¹J_{PC} 105.0 Гц), 67.2, 126.3, 128.0 (2C), 128.1 (3C), 128.5 (4C), 136.2, 140.8 д (³J_{PC} 16.5 Гц), 156.1. Найдено, %: С 64.64, 64.59; Н 7.25, 7.31; Р 8.03, 8.01. C₂₁H₂₈NO₄P. Вычислено, %: С 64.77, Н 7.25, Р 7.95.

250. 1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-гидроксиметилфосфиновая кислота.

Выход 44%, масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ, м. д.) : 0.87 д (3H, CH₃, ²J_{HH} 7.2 Гц), 0.91 д (3H, CH₃, ²J_{HH} 6.5 Гц), 1.37 м (2H, CH₂CH), 1.66 м (1H, CHCH₃), 3.39 м (2H, PCH₂O), 3.95 м (1H, CHN), 5.04 АВ (2H, PhCH₂O), 7.30 м (Ph). Спектр ЯМР ³¹P (CD₃OD; δ, м. д.) : 44.8. Кроме того, ЯМР ¹H спектр содержит синглет в области ~ 2.0 м.д., обусловленный, по всей видимости, наличием примесного PCH₂OAc - производного, этот “сырой” полупродукт без хроматографической очистки был использован для синтеза свободной аминокислоты (**250a**).

250a. 1-Амино-3-метил-бутил-гидроксиметилфосфиновая кислота.

Выход 33%, (считая на бензилкарбамат). Т. пл. 243-244°C (т. пл. лит. 244-245) [17].

Спектр ЯМР ¹H (D₂O+DCl, δ, м.д.): 0.83 д (3H, CH₃, ²J_{HH} 5.6 Гц), 0.87 д (3H, CH₃, ²J_{HH} 5.8 Гц), 1.61 м (3H, CHCH₂CHN), 3.36 дт (1H, CHN, ²J_{PH} 8.6 Гц, ²J_{HH} 7.0 Гц), 3.75 АВХ (2H, CH₂O, ²J_{PH} 6.4 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м. д.): 33.9. Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м. д.) : 20.1, 22.4, 23.9 д (³J_{PC} 8.8 Гц), 35.8, 47.8 д (¹J_{PC} 90.8 Гц), 59.1 д (¹J_{PC} 114.5 Гц). Найдено, %: С 39.67, 39.59; Н 9.07, 9.13, N 7.57, 7.59. C₆H₁₆NO₃P. Вычислено, %: С 39.78; Н 8.90, N 7.73.

251. α -(Бензилоксикарбониламино)-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота.

Выход ^a53%, масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ , м. д.): 4.30-4.50 м (2H, CH₂O), 4.80-5.00 м (2H, CH₂OPh), 5.10 м (1H, CHN), 7.2-7.5 (м, 10H, 2Ph). Спектр ЯМР ³¹P (CD₃OD; δ , м. д.): 48.1. (ЯМР ¹H спектр содержит синглет в области $\sim$ 2.0 м.д., обусловленный, вероятно, наличием примесного RCH₂OAc - производного), этот полупродукт без дополнительной очистки был использован для синтеза свободной аминокислоты (VIIл').

251а. α -Амино-бензил-гидроксиметилфосфиновая кислота.

Т. пл. 233-235°C (т. пл. лит. 235-237 [18]).

Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м.д.): 3.57 д (2H, CH₂, ²J_{PH} 6.2 Гц), 4.42 д (1H, CH, ²J_{PH} 10.6 Гц), 7.35 м (5H). ЯМР ³¹P (D₂O+DCl, δ , м. д.): 34.5.

Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ , м. д.): 54.3 д (¹J_{PC} 85.1 Гц), 59.4 д (¹J_{PC} 116.2 Гц), 128.1, 128.2, 129.3, 129.5 (2C), 132.2 д (²J_{PC} 3.6 Гц). Найдено, %: С 43.67, 43.59; Н 6.51, 6.47, Р 14.23, 14.17. C₈H₁₂NO₃P $\times$ H₂O. Вычислено, %: С 43.84; Н 6.44, Р 14.13.

252. 1-(Бензилоксикарбониламино)-этил-2-(этоксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота.

Т. пл. 113-115°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м. д.): 1.10÷1.25 м (9H, 2CH₃CH + CH₃CH₂), 1.60 м (1H, один из CH₂P), 2.00 м (1H, один из CH₂P), 2.71 м {1H, CHC(O)}, 3.72 м (2H, CH₃CH₂O), 4.04 м (1H, CHN), 5.04 АВ (2H, PhCH₂O), 7.34 м (5H, Ph), 7.53 д (1H, NH, ³J_{HH} 8.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (DMSO-d₆; δ , м. д.): 46.6, 46.0* (здесь и далее отмечены сигналы, соответствующие второму диастереомеру, $\sim$ 13%). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ , м. д.): 55.0, 53.6*. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м. д.): 13.8, 14.0, 18.6 д (²J_{PC} 7.0 Гц), 18.8* д (²J_{PC} 8.1 Гц), 29.3 д (¹J_{PC} 88.6 Гц), 29.4* д (¹J_{PC} 88.2 Гц), 33.4, 45.7 д (¹J_{PC} 105.8 Гц), 46.0* д (¹J_{PC} 105.8 Гц), 60.1, 65.6, 127.7 (2C), 127.8, 128.4 (2C), 137.1, 155.8 д (³J_{PC} 3.7 Гц), 175.1 д (³J_{PC} 9.5 Гц). Найдено, %: С 53.68, 53.57; Н 6.79, 6.87; Р 8.53, 8.43. C₁₆H₂₄NO₆P. Вычислено, %: С 53.78, Н 6.77, Р 8.67.

253. α -(Бензилоксикарбониламино)бензил-2-(этоксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота.

Т. пл. 153-155°C.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ , м. д.): 1.17 т (6H, 2CH₃), 1.62 м (1H, один из CH₂P), 2.01 м (1H, один из CH₂P), 2.67 м {1H, CHC(O)}, 4.03 к (2H, CH₂O), 4.88 дд (1H, CHN, ²J_{PH} 18.1 Гц, ³J_{HH} 10.2 Гц), 5.04 АВ (2H, OCH₂Ph), 7.33 м (10H, 2Ph), 8.16 д (1H, NH, ³J_{HH} 10.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (DMSO-d₆ : CCl₄ = 1:3; δ , м. д.): 42.3, 41.5* (здесь и далее отмечены сигналы, соответствующие второму диастереомеру, $\sim$ 7%). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м. д.): 14.0, 18.6, 18.7*, 29.7 д (¹J_{PC} 91.4 Гц), 33.4, 33.7*, 55.7 д (¹J_{PC} 96.2 Гц), 55.9* д (¹J_{PC} 107.2 Гц), 60.1, 65.8, 127.2, 127.7 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 128.1, 128.2, 128.4 (2C), 136.5, 137.0, 156.1 д (³J_{PC} 7.7

Гц), 175.1 д ($^3J_{PC}$ 10.3 Гц). Найдено, %: С 60.09, 60.03; Н 6.34, 6.27; Р 7.30, 7.23. $C_{21}H_{26}NO_6P$. Вычислено, %: С 60.14, Н 6.25, Р 7.38.

254. α -(Бензилоксикарбониламино)бензил-диэтилфосфиноксид.

Т. пл. 177-179°C.

Спектр ЯМР 1H { $Me_2C(O)-d_6$; δ , м. д.} : 0.89 дт (3H, CH_3 , $^3J_{PH}$ 16.1 Гц), 1.07 дт (3H, CH_3 , $^3J_{PH}$ 16.1 Гц), 1.54 м (дк) (2H, CH_2P), 1.80 м (дк) (2H, CH_2P), 5.03 дд (1H, CHN, $^2J_{PH}$ 12.6 Гц, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц), 5.10 м (2H, OCH_2), 7.20÷7.60 м (11H, 2Ph+NH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 : CCl_4 = 1:3; δ , м. д.) : 0.88 дт (6H, $2CH_3$, $^3J_{PH}$ 15.9 Гц), 1.58 м (4H, $2CH_2$), 5.04 с (уширен.) (2H, OCH_2), 5.10 дд (1H, CHN, $^2J_{PH}$ 12.8 Гц, $^3J_{HH}$ 9.7 Гц), 7.20÷7.50 м (10H, 2Ph), 8.39 д (1H, NH, $^3J_{HH}$ 9.7 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO- d_6 : CCl_4 = 1:3; δ , м. д.): 57.2.

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.) : 5.1 д ($^2J_{PC}$ 4.8 Гц), 5.4 д ($^2J_{PC}$ 4.8 Гц), 17.7 д ($^1J_{PC}$ 63.8 Гц), 18.0 д ($^1J_{PC}$ 64.9 Гц), 53.5 д ($^1J_{PC}$ 67.1 Гц), 66.0, 127.4, 127.7 (2C), 127.9 (3C), 128.1 (2C), 128.4 (2C), 136.3, 136.8, 156.1 д ($^3J_{PC}$ 3.6 Гц). Найдено, %: С 66.03, 65.97; Н 7.11, 7.13; N 3.93, 3.89. $C_{19}H_{24}NO_3P$. Вычислено, %: С 66.08, Н 7.00, N 4.06.

3.3.3. Выделение N,N'-алкилиденбискарбаматов - интермедиатов реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.

К перемешиваемому раствору гидрофосфорильного соединения (4.5 ммоль) и бензилкарбамата (4.5 ммоль) в уксусном ангидриде (3-4 мл) при комнатной температуре добавили соответствующий катализатор* и затем по каплям свежеперегнанный альдегид (5.0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение от 15 до 40 минут, разбавили избытком толуола, упарили в вакууме при температуре бани не выше 40°C, образовавшийся полукристаллический остаток растворили в 20 мл хлороформа и мыли водой (2 × 5 мл), органическую фазу сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле {элюент – бензол, хлороформ : бензол (1 : 1), хлороформ, хлороформ - изопропанол (5%)}. Бискарбаматы (**255-262**) { R_f 0.7÷0.8 (хлф : ац - 4÷5 : 1)} были достаточно легко отделены от N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (**232-239**, **242-253**) { R_f 0.1-0.2 (хлф : ац - 4÷5 : 1)}.

В случае α -аминофосфонатов (**230**, **231**, **241**) { R_f 0.6 (хлф : ац - 4 : 1)} и α -аминофосфиноксидов **240**, **254** { R_f 0.4 (хлф : ац - 4 : 1)} разделение целевых соединений (**230**, **231**, **240**, **241**, **254**) и соответствующего N,N'-алкилиденбискарбамата проводили следующим образом. Остаток, образовавшийся после разбавления толуолом и упаривания реакционной массы, кипятили в четыреххлористом углероде, охладили и отфильтровали. Кристаллический продукт, содержащий в основном бискарбамат, очищали перекристаллизацией из смеси гексан – спирт (~10 : 1). Фильтрат, содержащий главным образом целевое N-амидоалкилфосфорильное

соединение, упарили и остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовали из смеси эфир : спирт (~10 : 1).

Процедуру разделения α -аминофосфорильных соединений и N,N'-алкилиденбис(алкилкарбаматов) контролировали с использованием ТСХ и ^1H , ^{31}P ЯМР спектроскопии.

Физико-химические константы и спектральные характеристики α -аминоалкилфосфорильных соединений соответствовали данным для этих соединений, полученных в результате трехкомпонентного варианта синтеза, константы бискарбаматов были близки к данным для таковых, целенаправленно синтезированных в уксусном ангидриде (см. ниже).

Синтез N,N'-алкилиденбискарбаматов (255-263) в среде уксусного ангидрида.

К раствору бензилкарбамата (5.0 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) при комнатной температуре добавили при перемешивании альдегид (2.5 ммоль) или соответствующий ацеталь (2.5 ммоль) и затем медленно по каплям трифторуксусную кислоту (0.25-2.5 ммоль). Перемешивание реакционной массы продолжали в течение 3-10 часов, за ходом реакции наблюдали с использованием метода ТСХ. Реакционную смесь упарили в вакууме. Остаток распределили между водой (20 мл) и хлороформом или этилацетатом (20 мл). Водную фазу нейтрализовали до pH 6-7, органическую фазу отделили, сушили над MgSO_4 и упарили, остаток кристаллизовали из эфира или гексана и перекристаллизовали из смеси эфир-спирт.

N,N'-Изоамилиден-бис(этилкарбамат) 255.

Выход 57%. Т. пл. 129-130°C. TLC R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.75.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 д (J_{HH} 5.6 Hz, 6H, CH_3), 1.21 т (6H, CH_3), 1.52-1.81 м (3H, CHCH_2), 4.08 к (4H, CH_2), 4.97 с (уширен., 1H, CH), 5.50 (s, уширен., 2H, NH).

Спектр ЯМР ^1H (d_6 -DMSO) δ : 0.80 д (6H, CH_3), 1,10 т (6H, CH_3), 1.30-1.55 м (3H, CHCH_2), 3.60-4.05 к (4H, CH_2), 5.04 м (1H, CH), 7.17 д (J_{HH} 6.6 Hz, 2H, NH).

MS $m/z=247$ (<1%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 189 (100%) $\text{CH}^+(\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 158 (51%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}^+\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Спектр ЯМР ^{13}C (d_6 -DMSO) δ : 14.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 22.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 24.1 ($\underline{\text{CHCH}_3}$), 43.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 57.8 ($\underline{\text{CHN}}$), 59.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$), 155.1 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено, %: C, 53.53, 53.44; H, 8.89, 8.88; N, 11.21, 11.23. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 53.64; H, 9.00; N, 11.37.

N,N'-Бензилиден-бис(метилкарбамат) 256.

Выход 61%. Т. пл. 173-174°C. TLC R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.65.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ : 3.63 с (6H, CH_3), 5.9 с (ушир., 2H, NH), 6.17 дд (J_{HH} 8.4 Гц, J_{HH} 8.4 Гц, 1H, CH), 7.25-7.5 м (5H).

MS $m/z=239$ (<1%) $[M+H]^+$; 179 (100%) $\text{PhC}^+(\text{NH}_2)\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, 36 (80%) C_6H_5^+ , 164 (30%) $\text{PhCH}^+\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 51.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 61.6 ($\underline{\text{C}}\text{HN}$), 126.3 (2C), 127.7 (C), 128.3 (2C), 140.1 (C), 155.7 (C=O).

Найдено, %: C, 55.31, 55.37; H, 6.01, 6.05; N, 11.59, 11.65. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 55.46; H, 5.92; N, 11.76.

N,N'-Бензилиден-бис(этилкарбамат) 257.

Выход 72%. Т. пл. 172-173°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.8.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4+\text{d}_6\text{-DMSO}$; 4:1) δ : 1.25 т (6H, CH_3), 4.05 к (4H, CH_2), 6.15 дд (J_{HH} 9.3 Гц, J_{HH} 9.3 Гц, 1H, CH), 7.2-7.5 м (7H, 5H+2NH).

MS $m/z=267$ (<1%) $[M+H]^+$; 104 (100%) $\text{CH}_3\text{NH}_2^+\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 77 (80%) C_6H_5^+ , 178 (21%) $\text{PhCH}^+\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 14.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 60.0 (CH_2O), 61.5 ($\underline{\text{C}}\text{HN}$), 126.3 (2C), 127.7 (C), 128.3 (2C), 140.3 (C), 155.3 (C=O).

Найдено, %: C, 58.51, 58.49; H, 7.01, 6.93; N, 10.44, 10.41. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 58.64; H, 6.81; N, 10.52.

N,N'-Этилиденбис(бензилкарбамат) 258.

Выход 64%. Т. пл. 203-204°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.6.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.) : 1.23 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 5.00 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.14 м (1H, CHN), 7.34 м (10H, 2Ph), 7.61 д (2H, 2NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 21.2 (CH_3), 56.1 (CHN), 65.2 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (127.6, 127.7, 127.8, 128.4, 137.1) (12C аром.), 154.6 (2C=O). Найдено, %: C 65.57, 65.71; H 6.21, 6.27; N 8.61, 8.66. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.84, H 6.14, N 8.53.

N,N'-Пропилиденбис(бензилкарбамат) 259.

Выход 67%. Т. пл. 153-155°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.70.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 0.93 т (3H, CH_3), 1.85 м (2H, CH_2), 4.91 м (1H, CHN), 5.08 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.50 м (2H, 2NH), 7.33 м (10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 10.1 (CH_3), 27.5 (CH_2), 61.9 (CHN), 66.8 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (128.0, 128.0, 128.4, 136.2) (12C аром.), 155.4 (2C=O). Найдено, %: C 66.57, 66.51; H 6.54, 6.57; N 8.11, 8.20. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.65, H 6.48, N 8.18.

N,N'-Изобутиленбис(бензилкарбамат) 260.

Выход 77%. Т. пл. 152-154°C. TLC R_f $\{\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1\}$ 0.65.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 0.86 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 2.05 м (1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 4.64 м (1H, CHN), 5.01 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.45 м (2H, 2NH), 7.26 м (10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 0.84 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.81 м (1H, CHCHN), 4.82 м (1H, CHN), 5.01 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 7.33 м (10H, 2Ph), 7.47 м (2H, 2NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 18.4 (2CH_3), 32.0 (CHCHN), 64.8 (CHN), 65.2 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (127.7, 128.3, 137.1) (12 C аром.), 155.3 ($2\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 67.37, 67.31; H 6.94, 6.87; N 7.76, 7.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.40, H 6.79, N 7.86.

N,N'-Изоамилиденбис(бензилкарбамат) 261.

Выход 63%. Т. пл. 97-98°C. TLC R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.70.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.) : 0.83 д (6H, 2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 1.35-1.62 м (3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 5.00 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.10 м (1H, CHN), 7.33 м (10H, 2Ph), 7.52 д (2H, 2NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 22.2 (CH_3), 24.2 (CHCH_3), 43.4 (CH_2CHN), 58.2 (CHN), 65.2 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (127.8, 128.3, 137.1) (12 C аром.), 155.0 ($2\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 68.01, 67.95; H 7.21, 7.27; N 7.39, 7.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.09, H 7.07, N 7.56.

N,N'-Бензилиденбис(бензилкарбамат) 262.

Выход 76%. Т. пл. 156-157°C. TLC R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.70.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 : $\text{CCl}_4 = 1:3$; δ , м. д.) : 5.05 с (уширен.) (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 6.23 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.20-7.55 м (15H, 3Ph), 8.08 д (2H, 2NH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м. д.) : 61.8 (CHN), 65.5 ($2\text{CH}_2\text{O}$), (126.4, 127.8, 128.3, 128.4, 136.9, 140.0) (18 C аром.), 155.2 ($2\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 70.57, 70.54; H 5.81, 5.71; N 7.23, 7.11. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.75, H 5.68, N 7.17.

N,N'-2-Метил-бутилиденбис(бензилкарбамат) 263.

Выход 53%. Т. пл. 147-148°C. TLC R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.70.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 0.89 т (3H, CH_3), 0.92 д (3H, CH_3 , J_{HH} 6.9 Гц), 1.13 м (1H, один из CH_2CH_3), 1.51 м (1H, второй из CH_2CH_3), 1.93 м (1H, CHCH_3), 4.83 м ((1H, CHN), 5.08 с (уширен.) (4H, $2\text{PhCH}_2\text{O}$), 5.50 (s, уширен., 2H, NH), 7.20-7.40 м (10H, 2Ph).

3.3.4. Изучение взаимодействия бискарбаматов (255-263) с гидрофосфорильными соединениями.

К раствору N,N'-алкилиденбис(алкилкарбамата) (255-263) (5 ммоль) в 4 мл уксусного ангидрида при перемешивании добавили по каплям Р-Н компоненту (5 ммоль), за ходом реакции наблюдали по относительному содержанию продукта (240-254) в реакционной массе (отношение сигнала ЯМР ^{31}P продукта к сумме сигналов ЯМР ^{31}P продукта и исходного Р-Н соединения, интенсивность сигналов интегральная).

По завершении реакции смесь упарили в вакууме. Остаток распределили между 30 мл хлороформа и 10 мл воды, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упарили и остаток дважды кристаллизовали из эфира или гексана. Константы, спектральные и физико-химические данные соединений (230-236, 241-246), полученных взаимодействием бискарбаматов (255-262) с диметилфосфитом или метилфосфонистой кислоты не отличались от данных этих веществ, полученных путем трехкомпонентного варианта синтеза.

3.3.5. Моделирование предполагаемой стадии образования фосфор-углеродной связи.

Синтез диэтилового эфира α -(N-бензилоксикарбонил)аминобензилфосфоновой кислоты (262a) взаимодействием диэтилацетилфосфита и N,N'-бензилиденбис(бензилкарбамата) (262) в уксусном ангидриде.

К раствору N,N'-бензилиденбис(бензилкарбамата) (262) (5 ммоль) в 3 мл безводного хлороформа (или хлористого метилена) добавили свежеперегнанный диэтилацетилфосфит (5 ммоль) в 5 мл уксусного ангидрида и смесь перемешивали в течение 2 сут. Анализ реакционной массы методом ТСХ и ^{31}P ЯМР спектроскопии показал сохранение исходных соединений в основном в неизменном виде {было обнаружено небольшое образование диэтилфосфита ($\delta_{\text{P}} \sim 12$ м.д.) и, возможно, ацетилфосфоната ($\delta_{\text{P}} \sim 19$ м.д.), суммарное содержание которых в смеси не составило более 9-11%}. К этому раствору добавили трифторуксусную кислоту (10%, мол.) и смесь перемешивали дополнительно около 20 ч. Согласно ^{31}P ЯМР спектру образовавшейся к этому моменту реакционной массы исходный диэтилацетилфосфит прореагировал нацело (исчез сигнал в области ~ 135 м.д.) и образовался целевой продукт (262a) (появился интенсивный сигнал фосфоната области ~ 22 м.д.). Реакционную смесь упарили в вакууме, остаток растворили в хлороформе (15 мл) и промыли водой (3-5 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток закристаллизовали из петролейного эфира и перекристаллизовали из эфира. Выход составил 28% (считая на диэтилацетилфосфит).

При добавлении каталитических количеств п-толуолсульфокислоты-(TSA) (2%, мол.) и трифторуксусной (TFA) (10%, мол.) кислоты к свежеприготовленному раствору диэтилацетилфосфита и N,N'-бензилиденбис(бензилкарбамата) (262) в смеси уксусного ангидрида и хлороформа (1:1) (или хлористого метилена) выходы целевого фосфоната составили соответственно 53% (катализ TSA) и 37% (катализ TFA).

Тетраэтилпирофосфит в качестве источника диэтилацетилфосфита *in situ*.

Спектр ^{31}P ЯМР раствора тетраэтилпирофосфита ($\delta_{\text{P}} 129.7$ м.д.) в абсолютном толуоле с добавлением уксусной кислоты {не более 1 эквивалента (мол.)} регистрирует образование диэтилфосфита ($\delta_{\text{P}} 9.1$ м.д.) и диэтилацетилфосфита ($\delta_{\text{P}} 134.6$ м.д.), аналогичный эксперимент с

добавлением трифторуксусной кислоты {не более 1 эквивалента (мол.)} показал образование диэтилфосфита (δ_r 9.1 м.д.) и диэтилтрифторацетилфосфита (δ_r 138.0 м.д.).

А). Тетраэтилпирофосфит (4 ммоль) в 3 мл абсолютного толуола добавили к свежеприготовленному раствору N,N'-бензилиденбис(бензилкарбамата) (**262**) (4 ммоль) в 3 мл сухого хлороформа, содержащего уксусную или трифторуксусную кислоты (0.5÷1.5 эквивалента) и образовавшийся раствор перемешивали при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. Реакционную массу разбавили 10-15 мл толуола и образовавшуюся смесь упарили в вакууме. Полукристаллический остаток, образовавшийся после упаривания реакционной массы, распределили между насыщенным водным раствором соды (15 мл) и эфира (15мл). Выделившийся из раствора бензилкарбамат отфильтровали, водную часть фильтрата подкислили до pH~6-7 и экстрагировали хлороформом (3 × 10 мл). Суммарный органический экстракт сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - $\text{CHCl}_3:i\text{-PrOH}=20:1$). Фосфонат (**262a**) кристаллизовали из петroleйного эфира и перекристаллизовали из эфира. Выход составил от 15% (катализ проводили добавлением 1.5 эквивалента AcOH) до 23% (синтез в присутствии 1.0 эквивалента TFA) (считая на пирофосфит). Было обнаружено, что выход фосфоната заметно ухудшается, если проводить добавление тетраэтилпирофосфита много позже после смешивания кислого катализатора и бискарбамата в хлористом метиле или хлороформе).

Б). К раствору смеси тетраэтилпирофосфита (4 ммоль) и N,N'-бензилиденбис(бензилкарбамата) (**262**) (4 ммоль) в 5-6 мл сухого хлористого метилена или хлороформа или толуола при перемешивании на холоду медленно, по каплям, добавили уксусную или трифторуксусную кислоты (4-6 ммоль). Образовавшийся раствор перемешивали при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с помощью спектроскопии ^{31}P ЯМР. Дальнейшая обработка реакционной массы была аналогична вышеописанной. Выходы целевого фосфоната (**262a**) составили 32-45% (считая на исходный пирофосфит). При этом было замечено, что `большие выходы продукта наблюдали при использовании трифторуксусной кислоты в качестве катализатора.

3.3.6. Реакция Арбузова N-алкоксикарбонилиминиевых ионов и ацилфосфонитов, генерированных *in situ* трифторуксусным ангидридом.

Общая процедура синтеза N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот 232, 234, 238, 242-246, 252, 264-269 в органической среде с генерированием интермедиатов *in situ* добавлением трифторуксусного ангидрида.

Трифторуксусный ангидрид (3 ммоль) медленно по каплям добавили к перемешиваемой при комнатной температуре смеси соответствующих N,N'-алкилиденбискарбамата (3 ммоль) и

фосфонистой кислоты (3 ммоль) в толуоле или хлористом метиле (3-5 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3-48 часов при комнатной температуре, за ходом реакции наблюдали с помощью ^{31}P ЯМР спектроскопии. Полукристаллический остаток, образовавшийся после упаривания реакционной массы, распределили между насыщенным водным раствором соды (10 мл) и эфиром (10мл) или смесью гексан/толуол (10/1 мл). Выделившийся из раствора алкилкарбамат отфильтровали, водную часть фильтрата отделили и подкислили до pH 1~2 и затем экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Суммарный органический экстракт сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH/AcOH}=95/4/1$) и получили соответствующие *N*-защищенные α -аминофосфиновые кислоты **232**, **234**, **238**, **242-246**, **252**, описанные ранее и новые кислоты **264-269** в виде белых кристаллических веществ. Часто остаток кристаллизовался самопроизвольно или после обработки эфиром или петролейным эфиром (40/60) и целевые соединения были выделены после дополнительной кристаллизации без использования колоночной хроматографии.

Константы, ^1H , ^{31}P , ^{13}C ЯМР, MS и аналитические данные для соединений **232**, **234**, **238**, **242-246**, **252**, полученных в соответствии с предложенной процедурой генерирования реактивных соединений *in situ* посредством трифторуксусного ангидрида заметно не отличались от данных для этих соединений, синтезированных нами ранее и описанных в предыдущей главе.

Физико-химические характеристики и спектральные данные новых *N*-защищенных аминоксифиновых кислот **264-269**.

264. 1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-бутил-метилксифиновая кислота.

Т. пл. 93-95°C. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } 4/1) 0.15.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 0.88* т (J_{PH} 7.4 Гц, 3H, * CH_3), 0.91 т (J_{PH} 7.4 Гц, 3H, CH_3), 0.98 д (J_{HH} 7.0 Гц, 3H, CH_3), 1.02* д (J_{HH} 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.28 м (1H, один из CH_2CH_3), 1.38* д (J_{PH} 14.0 Гц, 3H, CH_3P), 1.42 д (J_{PH} 14.0 Гц, 3H, CH_3P), 1.40-1.50* м (1H, второй из CH_2CH_3), 1.71 м (1H, CHCH_3), 2.01* м (1H*, CHCH_3), 3.86* ддд (J_{PH} 10.7 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7 Гц; 1H, PCH), 3.995 ддд (J_{PH} 10.7 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц; 1H, PCH), 5.11 с (ушир., 2H, OCH_2), 5.20 с (ушир., 1H, NH), 7.34 с (ушир., 5H, Ph), 7.98 с (ушир., POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.) : +54.1 (~10%), *55.4 (~45%), 55.6 (~45%).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, δ , м. д., 3 часа): *50.9 (~50%), 51.2 (~50%).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м. д. : 11.3 (CH_3CH_2), *11.9 (CH_3CH_2), 13.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.8 Гц, CH_3P), *14.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.6 Гц, CH_3P), 15.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц, CH_3CH), *17.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц, CH_3CH), 26.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц, CH_2CH), *28.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц, CH_2CH), 35.5 (CHCH_2), *36.0 (CHCH_2), 54.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.7

Гц, PCH), *56.9 д ($^1J_{\text{PC}}$ 105.8 Гц, PCH), 67.9 (CH_2O), *68.3 (CH_2O), 128.8 (2CH аром.), 129.02 (CH аром.), 129.5 (2CH аром), 138.3 (C аром.), 158.9 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено, %: С 56.13, 56.07; Н 7.47, 7.48; Р 10.48, 10.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 56.18, Н 7.41, Р 10.35.

265. 1-(Бензилоксикарбониламино)-2-метил-пропил- 2-(этилоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота.

Т. пл. 86-88°C. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } 4/1) 0.15.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 0.98 д (J_{HH} 6.6 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.02 д (J_{HH} 5.3 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.23 т (3Н, CH_3), 2.03 м (2Н, CH_2), 2.30 м (1Н, CH), 2.55 м (2Н, CH_2), 3.89 ддд (J_{HH} 4.0 Гц, J_{HH} 10.6 Гц, J_{PH} 10.1 Гц, CHN), 4.12 к (2Н, CH_2O), 5.12 с (ушир., 2Н, PhCH_2O), 5.26 д (J_{HH} 10.6 Гц, 1Н, NH), 7.33 м (5Н, Ph), 10.88 с (ушир., 1Н, POOH).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD ; δ , м. д.) : 1.00 д (J_{HH} 4.7 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.03 д (J_{HH} 3.3 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.23 т (3Н, CH_3), 1.97 м (2Н, CH_2), 2.24 м (1Н, CH), 2.53 м (2Н, CH_2), 3.79 дд (1Н, J_{HH} 5.1 Гц, J_{PH} 10.2 Гц, CHN), 4.12 к (2Н, CH_2O), 5.12 м (2Н, PhCH_2O), 7.33 м (5Н, Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 55.3, 53.9 (~13%).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD ; δ , м. д.) : 14.5, 18.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 21.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), 23.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.5 Гц), 27.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 29.2 ($^2J_{\text{PC}}$ 1.5 Гц), 56.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 106.1 Гц), 62.0, 67.9, 128.8 (2С), 129.0, 129.5 (2С), 138.2, 159.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 173.8 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.7 Гц).

Найдено, %: С, 55.03, 55.13; Н, 7.03, 6.90; Р, 8.39, 8.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С, 54.98; Н, 7.06; Р, 8.34.

266. 1-(Бензилоксикарбониламино)-3-метил-бутил-2-(этилоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота.

Т. пл. 110-112°C. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } 7/1) 0.20.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.) : *0.78 д (J_{HH} 6.3 Гц, 3Н, CHCH_3), 0.90 д (J_{HH} 4.7 Гц, 3Н, CHCH_3), 0.93 д (J_{HH} 4.7 Гц, 3Н, CHCH_3), 1.22 т (3Н, CH_3), 1.55 м (2Н, CH_2), 1.69 м (1Н, CH), 2.02 м (2Н, CH_2), 2.58 м (2Н, CH_2), 4.01 м (1Н, CHN), 4.12 к (2Н, CH_2O), 5.10 с (уширен., 2Н, PhCH_2O), 5.15 д (J_{HH} 10.6 Гц, 1Н, NH), 7.32 м (5Н, Ph), 9.69 с (уширен., 1Н, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 55.7, *54.3 (~11%).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 ; δ , м. д.) : 14.1, 21.0, 21.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.6 Гц), 23.4, 24.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), 26.3 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 36.2, 47.7 д ($^1J_{\text{PC}}$ 106.5 Гц), 61.0, 67.2, 128.0 (2С), 128.2, 128.5 (2С), 136.2, 156.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 172.2 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.4 Гц).

Найдено, %: С, 55.94, 55.87; Н, 7.42, 7.47; Р, 8.19, 8.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С, 56.10; Н, 7.32; Р, 8.04.

267. α -(Бензилоксикарбониламино)бензил-2-(этилоксикарбонил)-этилфосфиновая кислота

Т. пл. 153-154°C. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} 7/1) 0.15.

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD; δ , м. д.) : 1.21 т (3H, CH₃), 1.93 м (2H, CH₂), 2.50 м (2H, CH₂), 4.10 к (2H, CH₂O), 4.90-5.20 м (3H, CHN + OCH₂Ph), 7.20-7.50 м (11H, 2Ph + NH).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃; δ , м. д.): 44.8, 42.1 (27%).

Спектр ЯМР ³¹P (CD₃OD; δ , м. д.) : 40.1.

Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD; δ , м. д.) : 14.5, 24.0 д (J_{PC} 92.2 Гц), 28.0, 56.7 д (J_{PC} 100.3 Гц), 61.8, 67.9, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3 (2C), 129.4 (2C), 137.6, 138.1, 158.3 д (J_{PC} 6.6 Гц), 174.4 д (J_{PC} 14.6 Гц).

Найдено, %: С, 59.07, 59.11; Н, 6.09, 6.01; Р, 7.67, 7.74. C₂₀H₂₄NO₆P. Вычислено, %: С, 59.26; Н, 5.97; Р, 7.64.

268. 1-(Бензилоксикарбониламино)- 3-метил-бутил- 2-(этилоксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота.

Т. пл. 129-131°C. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} 4/1) 0.13.

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD; δ , м. д.) : 0.90 д (J_{HH} 6.5 Гц, 3H, CH₃), 0.96 д (J_{HH} 6.1 Гц, 3H, CH₃), 1.21 т (3H, CH₃), 1.24 т (3H, CH₃), 1.56 м (2H, CH₂), 1.70 м (2H, CH₂), 2.16 м (1H, CH), 2.82 м (1H, CH), 3.94 м (1H, CHN), 4.12 к (2H, OCH₂), 5.11 м (AB, 2H, OCH₂Ph), 7.34 м (5H, Ph).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃; δ , м. д.): 50.1, 49.1 (8%).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃; δ , м. д.) : 14.4, 19.4 д (J_{PC} 8.8 Гц), 19.7 д (J_{PC} 9.8 Гц), 21.3, 23.8, 25.7 д (J_{PC} 11.3 Гц), 30.6 д (J_{PC} 90.0 Гц), *30.8 д (J_{PC} 90.8 Гц), 36.0 д (J_{PC} 85.6 Гц), 36.1 д (J_{PC} 91.9 Гц), 61.9, 67.8, 128.7 (2C), 129.0, 129.5 (2C), 138.4, 158.6 д (J_{PC} 3.7 Гц), 177.1 д (J_{PC} 7.7 Гц),

Найдено, %: С, 56.97, 57.04; Н, 7.70, 7.63; Р, 7.88, 7.73. C₁₉H₃₀NO₆P. Вычислено, %: С, 57.13; Н, 7.57; Р, 7.75.

269. 1-(Бензилоксикарбониламино) -2-метилбутил-2-(этилоксикарбонил)пропилфосфиновая кислота.

Т. пл. 103-105°C. ТСХ : R_f {CHCl₃/CO(CH₃)₂} 5/1) 0.2.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃; δ , м. д.) : 0.91 т (3H, CH₃), 1.00 т (3H, CH₃), 1.15-1.45 м (8H, CH₂ + 2CH₃), 1.70 м (1H, CH), 2.01 м (1H, CH), 2.22 м (1H, CH), 2.84 м (1H, CH), *3.89 м (1H, CHN), 3.99 м (1H, CHN), 4.11 к (2H, OCH₂), 5.13 м (AB, 2H, OCH₂Ph), 5.32 д (J_{HH} 8.8 Гц, 1H, NH), 7.34 м (5H, Ph), 9.64 с (ушир., 1H, POOH).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; δ , м. д.): 0.88 т (3H, CH_3), 0.96 т (3H, CH_3), 1.05-1.40 м (8H, $\text{CH}_2 + 2\text{CH}_3$), 1.67 м (1H, CH), 1.96 м (1H, CH), 2.13 м (1H, CH), 2.80 м (1H, CH), *3.78 д (ушир., $^2J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц, 1H, CHN), 3.94 д (ушир., $^2J_{\text{PH}}$ 9.8 Гц, 1H, CHN), 4.08 к (2H, OCH_2), 5.08 м (AB, 2H, OCH_2Ph), 7.30 м (5H, Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; δ , м. д.): 49.7,

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 46.7 (~25%), 46.2 (~67%), 45.6 (~4%), 45.4 (~4%).

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; δ , м. д.): 10.8 д ($^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 11.5, 14.0, 15.5, *16.5 д ($^2J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 18.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.0 Гц), *18.7 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), *24.7 д ($^2J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 26.9 д ($^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц), 30.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 88.6 Гц), 33.3, *33.7, *34.1, 52.6 д ($^1J_{\text{PC}}$ 104.3 Гц), *53.1 д ($^1J_{\text{PC}}$ 103.9 Гц), *54.9 д (J_{PC} 88.9 Гц), *55.1 ($^1J_{\text{PC}}$ 94.9 Гц), 60.0, 65.3, 127.4 (2C), 127.7, 128.3 (2C), 137.2, 156.7 ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц), 175.0 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц). Найдено, %: C, 57.03, 56.93; H, 7.77, 7.73; P, 7.85, 7.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 57.13; H, 7.57; P, 7.75.

3.3.7. Новый подход к синтезу труднодоступных фосфиновых кислых аналогов аминокислот и пептидов.

Общая процедура синтеза *N*-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (242, 234, 273-275).

1). Синтез бискарбаматов 255, 258, 270, 271 и β -(*N*-бензилоксикарбонил)аминоакриловой кислоты (272) из соответствующих ацеталей.

К раствору алкилкарбамата (5.0 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) при комнатной температуре добавили при перемешивании соответствующий ацеталь (2.5 ммоль) и затем медленно по каплям трифторуксусную кислоту (2.5-6.0 ммоль). Перемешивание реакционной массы продолжали в течение 3-20 часов, за ходом реакции наблюдали с использованием метода ТСХ. Реакционную смесь упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира или гексана и после перекристаллизации из смеси эфир-спирт выделили соответствующие *N,N'*-алкилиденбискарбаматы (255, 258, 270, 271) или этиловый эфир β -(*N*-бензилоксикарбонил)аминоакриловой кислоты (272).

255. *N,N'*-Изоамилиден-бис(этилкарбамат).

Выход 67%. Т. пл. 129-130°C. [Т. пл. 127-129°C, см. предыдущую главу] ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.7. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м. д.): 0.90 д (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 1.21 т (6H, CH_3), 1.52-1.81 м (3H, CHCH_2), 4.08 к (4H, CH_2O), 4.97 с (уширен.) (1H, CH), 5.50 с (уширен.) (2H, NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; δ , м. д.): 0.80 д (6H, CH_3), 1.10 т (6H, CH_3), 1.30-1.55 м (3H, CHCH_2), 3.60-4.05 к (4H, CH_2O), 5.04 м (1H, CH), 7.17 д (2H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; δ , м. д.): 14.6 (CH_3CH_2), 22.2 (CH_3CH), 24.1 (CHCH_3), 43.5 (CH_2CH), 57.8 (CHN), 59.5 (CH_2O), 155.1 (C=O). MS-спектр: $m/z=247$ (<1%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 189 (100%)

$\text{CH}^+(\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 158 (51%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}^+\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Найдено, %: С 53.48, 53.39; Н 9.09, 9.11; N 11.11, 11.16. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.64; Н 9.00; N 11.37.

258. *N,N'*-Этилиденбис(бензилкарбамат).

Выход 71%. Т. пл. 200-201°C. [Т. пл. 203-204°C, см. предыдущую главу]. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.8.

270. *N,N'*-2-Бензилокси-этилиденбис(бензилкарбамат).

Выход 53%. Т. пл. 111-112°C. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.6. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; δ , м. д.) : 3.47 д (2H, OCH_2CH , $^3J_{\text{HH}} 6.4$ Гц), 4.47 с (уширен.) (2H, 2H, OCH_2Ph), 5.01 с (уширен.) (4H, $2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5.28 т (1H, CHCH_2O , $^3J_{\text{HH}} 6.4$ Гц), 7.32 м (15H, 3Ph), 7.68 д (2H, 2NH, $^3J_{\text{HH}} 7.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; δ , м. д.) : 58.8, 65.4, 70.2, 72.0, 127.5, 127.8, 128.2, 128.3, 136.9, 138.2, 155.2 (C=O). Найдено, %: С 68.94, 69.04; Н 5.96, 6.00; N 6.24, 6.33. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 69.11; Н 6.03; N 6.45.

271. *N,N'*-2-Фенил-этилиденбис(этилкарбамат).

Выход 61%. Т. пл. 155-156°C. ТСХ : R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 = 4/1$ } 0.7. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.25 т (6H, 2CH_3), 3.18 м (2H, CH_2Ph), 4.13 к (4H, CH_2O), 5.21 м (1H, CHN), 5.56 м (2H, 2NH), 7.28 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; δ , м. д.) : 1.10 т (6H, 2CH_3), 2.84 д (2H, CH_2CH , $^3J_{\text{HH}} 7.1$ Гц), 3.91 к (4H, CH_2O), 5.10 т (1H, CHN), 7.23 м (5H, Ph). 7.47 д (уширен.) (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.) : 14.4, 40.1, 61.0, 126.8, 128.6, 129.3, 136.5, 155.6 (C=O). Найдено, %: С 60.21, 60.13; Н 7.11, 7.17; N 10.15, 10.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.99, Н 7.19, N 9.99.

272. Этиловый эфир β -(*N*-бензилоксикарбонил)-аминоакриловой кислоты.

Выход 47%. Т. пл. 115-116°C. ТСХ: R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } = 7/1) ~ 0.5. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.25 т (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2O), 5.19 с (уширен.) (2H, PhCH_2O), 5.36 д {1H, $\text{CHC}(\text{O})$, $^3J_{\text{HH}} 14.1$ Гц}, 7.07 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}} 11.9$ Гц), 7.36 м (5H, Ph), 7.80 дд (1H, CHNH , $^3J_{\text{HH}} 14.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} 11.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.) : 14.2 (CH_3), 60.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 68.1 (PhCH_2O), 100.1 { $\text{C}(\text{O})\text{C}_\alpha\text{H}=\}$, 128.4 (2CH), 128.6 (3CH), 135.1 (C), 139.4 ($\text{NHC}_\beta\text{H}=\}$, 152.9 (C=O), 167.3 (C=O). Найдено, %: С 62.34, 62.33; Н 6.13, 6.20. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 62.64, Н 6.07.

2). Синтез *N*-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (242, 234, 273-275).

Трифторуксусный ангидрид (3 ммоль) медленно по каплям добавили к перемешиваемой при комнатной температуре смеси соответствующего *N,N'*-алкилиденбискарбамата (**255**, **258**, **270**, **271**) (3 ммоль) или β -*N*-Cbz-аминоакрилата (**272**) (3 ммоль) и метилфосфонистой кислоты (3 ммоль) в толуоле или хлористом метиле (3-5 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3-48 часов при комнатной температуре, за ходом реакции наблюдали с помощью ^{31}P

ЯМР спектроскопии. Полукристаллический остаток, образовавшийся после упаривания реакционной массы, распределили между насыщенным водным раствором соды (10 мл) и эфира (10мл) или смеси гексан/толуол (10/1 мл). Выделившийся из раствора алкилкарбамат отфильтровали, водную часть фильтрата отделили и подкислили до pH 1~2 и затем экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Суммарный органический экстракт сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH/AcOH}=95/4/1$) и получили соответствующие N-защищенные α -аминофосфиновые кислоты (Ia-д) в виде белых кристаллических веществ. Часто остаток кристаллизовался самопроизвольно или после обработки эфиром или петролейным эфиром (40/60) и целевые соединения были выделены после дополнительной кристаллизации без использования колоночной хроматографии.

Таким образом, в настоящей работе предложен общий синтез N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфиновых кислот (**242**, **234**, **273-275**), включая соединения, содержащие структурный изостерный фрагмент серина, фенилаланина и аспарагиновой кислоты, открывающий принципиальную возможность синтеза ряда труднодоступных фосфорильных аналогов аминокислот и фосфиновых кислых псевдо-пептидов из ацеталей малостабильных альдегидов.

234. 1-Этилоксикарбониламино-3-метил-бутил-метилфосфиновая кислота.

Выход 55%. Т. пл. 144-146°C. ТСХ: $R_f \{ \text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 \} = 4/1 \sim 0.10$.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$; 5:1, δ , м. д.) : δ : 0.93 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 0.97 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 1.26 т (3H, CH_3), 1.38 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.1 Гц), 1.40-1.55 м (2H, CH_2), 1.60-1.85 м (1H, CH), 3.82 м (1H, PCH), 4.08 к (2H, CH_2).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4+\text{DMSO}-d_6$; 4:1, δ , м. д.) : 0.90 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 1.25 т (3H, CH_3), 1.3 д (3H, CH_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц), 1.35-1.6 м (2H, CH_2), 1.6-1.85 м (1H, CH), 3.7 м (1H, CH), 4.0 к (2H, CH_2), 6.9 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3 Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4+\text{DMSO}-d_6$; 4:1, δ , м. д.): 49.0.

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CCl}_4+\text{CD}_3\text{OD}$; 5:1, δ , м. д.): 52.0.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) : 12.5 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.6 Гц), 14.7, 20.9, 23.3, 24.1 д ($^3J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц), 36.0, 49.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 59.9, 156.4. MS-спектр: $m/z=238$ (37%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 158 (100%) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}^+\text{HNHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Найдено, %: C, 45.70, 45.66; H, 8.45, 8.51; N, 5.87, 5.82. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: C, 45.57; H, 8.50; N, 5.90.

242. 1-(Бензилоксикарбониламино)-этил-метилфосфиновая кислота.

Выход 53%. Т. пл. 119-120°C. Т. пл. лит. 121-122°C (см.предыдущую главу). ТСХ: $R_f \{ \text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2 \} = 4/1 \sim 0.15$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.33 дд (3H, CH_3CH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 15.0 Гц), 1.42 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 15.4 Гц), 3.99 м (1H, CHN), 5.09 м (2H, CH_2Ph), 5.37 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7 Гц), 7.32 м (5H, Ph), 10.56 с (уширен.) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.): 54.8.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 12.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 93.3 Гц), 13.9, 46.0 д ($^1J_{\text{PC}}$ 107.6 Гц), 67.2, 128.1 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 136.1, 155.9 д ($^3J_{\text{PC}}$ 5.1 Гц).

273. 1-(Бензилоксикарбониламино)-2-бензилокси-этил-метилфосфиновая кислота.

Выход 53%. Т. пл. 98-99°C. ТСХ: R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } = 4/1) ~ 0.10.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$, 4:1; δ , м. д.): 1.47 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 14.2 Гц), 3.79 д (1H, один из OCH_2CHP , $^3J_{\text{PH}}$ 10.8 Гц), 3.81 д (1H, второй из OCH_2CHP , $^3J_{\text{PH}}$ 9.3 Гц), 4.17 дт (1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 14.2 Гц), 4.55 с (уширен.), (2H, OCH_2Ph), 5.14 с (уширен.), {2H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ }, 7.34 м (10H, 2Ph).

Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$, 4:1; δ , м. д.): 49.0.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6$, 4:1; δ , м. д.): 13.8 д (CH_3P , $^1J_{\text{PC}}$ 92.2 Гц), 53.0 д (PCHN , $^1J_{\text{PC}}$ 104.7 Гц), 67.7, 69.0 д (PCHCH_2 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 74.0, 128.8, 128.9, 129.1, 129.5, 129.6, 138.3, 139.4, 158.5 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц).

Найдено, %: С 59.31, 59.43; Н 6.23, 6.15; Р 8.73, 8.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 59.50, Н 6.10, Р 8.52%.

274. 1-(Этилоксикарбониламино)-2-фенетил-метилфосфиновая кислота.

Выход 51%. Т. пл. 163-164°C. ТСХ: R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } = 5/1) ~ 0.15.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 1:2; δ , м. д.): 0.98 т (3H, CH_3), 1.33 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 13.7 Гц), 2.70 м (1H, один из CH_2Ph), 3.16 м (1H, второй из CH_2Ph), 3.90 к (CH_2O), 4.05 м (1H, CHP), 7.19 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 1:2; δ , м. д.): 51.1. 50.0 (15%).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 + капля TFA, δ , м. д.): 59.7.

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD ; δ , м. д.): 12.4 д (CH_3P , $^1J_{\text{PC}}$ 90.9 Гц), 14.9 (CH_3), 34.5 (CH_2Ph), 53.8 д (PCHN , $^1J_{\text{PC}}$ 108.6 Гц), 62.1 (OCH_2CH_3), 127.6 (CH), 129.4 (2CH), 130.2 (2CH), 139.0 д (C, $^3J_{\text{PC}}$ 13.4 Гц), 158.7 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц).

Найдено, %: С 53.01, 52.93; Н 6.93, 6.95; Р 11.53, 11.78. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 53.14, Н 6.69, Р 11.42%.

275. 1-(Бензилоксикарбониламино)-2-(этилоксикарбонил)-этил-метилфосфиновая кислота.

Выход 68%. Т. пл. 97-98°C. ТСХ: R_f { $\text{CHCl}_3/\text{CO}(\text{CH}_3)_2$ } = 5/1) ~ 0.2.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.) : 1.18 т (3H, CH_3), 1.48 д (3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}}$ 14.0 Гц), 2.66 м {1H, один из $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 2.77 м {1H, второй из $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 4.11 к (2H, CH_2O), 4.39 м (1H, CHP), 5.10 с (ушир.) (2H, PhCH_2O), 5.63 м (1H, NH), 7.32 м (5H, Ph), 8.00 с (широкий) (1H, POOH).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м. д.) : 53.6, 52.4 (13%).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.) : 12.8 д (CH_3P , $^1J_{\text{PC}}$ 92.6 Гц), 14.0 (CH_3), 33.4 { $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ }, 47.6 д (PCHN , $^1J_{\text{PC}}$ 110.2 Гц), 61.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 67.2 (PhCH_2O), 128.0 (2CH), 128.2 (1CH), 128.5 (2CH), 136.1 (1C), 155.8 ($\text{C}=\text{O}$), 170.3 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{PC}}$ 11.7 Гц).

Найдено, %: С 50.92, 50.93; Н 6.23, 6.32; Р 9.52, 9.68. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 51.07, Н 6.12, Р 9.41%.

3.3.8. Методология синтеза псевдо- γ -аминобутаноилпептидов.

Синтез псевдо- γ -аминобутаноилпептидов 276-280 с использованием α -замещенных акрилатов в качестве непределельной компоненты.

Смесь 0.036 моль гипофосфита аммония и 0.072 моль гексаметилдисилазана перемешивали при кипении в течение 2 часов. Реакционную массу охладили и при 25-30°C медленно по каплям добавили 0.036 моль свежеперегнанного соответствующим образом α -замещенного акрилата. Смесь дополнительно перемешивали при температуре 40°C в течение 2-3 ч, добавили 0.036 моль N-(3-бромпропил)фталимида и образовавшуюся массу перемешивали при кипении в течение 6-7 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, к раствору при интенсивном перемешивании медленно по каплям добавили 30 мл спирта, массу кипятили в течение 20-30 минут и отфильтровали нерастворимые в спирте примеси. Спиртовый раствор упарили и маслянистый остаток распределили между 30-40 мл этилацетата и 10 мл 0.1N водного раствора HCl . Органический слой дополнительно промыли водой (10 мл), сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток растворили в хлороформе, пропустили через небольшой слой целита (20-30 мл), упарили и остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ : изопропанол 20:1÷2) и выделили 2-замещенную 2-(алкоксикарбонил)этил-3-(фталилимино)пропилфосфиновую кислоту. Обычно последние без дополнительной очистки использовали далее для получения целевых аминокислот **276-280**.

Полученные 3-(фталилимино)пропилфосфиновые кислоты (45.2), содержащие соответствующий псевдо-пептидный фрагмент, подвергали кислотному гидролизу в 30-40 мл 8N HCl в течение 13÷15 часов, охлажденную реакционную массу экстрагировали бензолом, толуолом или хлороформом (2 × 20 мл), кислую водную фазу упарили и остаток хроматографировали на катионите (элюент – 0.5÷1.0N HCl). Фракции с положительной на нингидрин реакцией собрали, упарили и остаток кристаллизовали из смеси ацетон – 0.5÷1.0N HCl , для получения аминокислот в свободном виде остаток обработали избытком окиси пропилен в водном спирте.

276. 2-(Гидроксикарбонил)этил-3-аминопропилфосфиновая кислота {псевдо- γ -аминобутаноилглицин γ -Abu ψ (PO₂CH₂)Gly}.

Выход 83% (считая на **263**). Т. пл. 135-137°C (0.5N HCl : ацетон). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м. д.) : 1.55м (2H, CH₂), 1.78м (4H, 2CH₂P), 2.47дт {2H, CH₂C(O)}, 2.98т (2H, CH₂N). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O, δ , м. д.) : 43.7. Найдено, %: C 31.23; 31.31; H 6.48, 6.43; P 13.11, 13.23. C₆H₁₄NO₄P $\times$ HCl. Вычислено, %: C 31.11; H 6.53; P 13.37.

277. 2-(Гидроксикарбонил)пропил-3-аминопропилфосфиновая кислота {псевдо- γ -аминобутаноилаланин γ -Abu ψ (PO₂CH₂)Ala}.

Выход 43% (считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 121-123°C (0.5N HCl : ацетон). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м. д.) : 1.20 д (3H, CH₃; J_{HMe} 7.33 Гц), 1.80 м (5H, CH₂CH₂+один из CHCH₂P), 2.15 ддд (1H, второй протон из CHCH₂P), 2.75 м (1H, CHCOO), 2.95 т (2H, CH₂N). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O, δ , м. д.) : 53.3. Найдено, %: C 34.11; 34.17; H 7.08, 7.13; P 12.73, 12.77. C₇H₁₆NO₄P $\times$ HCl. Вычислено, %: C 34.23; H 6.98; P 12.61.

278 4-Метил-2-(гидроксикарбонил)амил-3-аминопропилфосфиновая кислота {псевдо- γ -аминобутаноилвалин γ -Abu ψ (PO₂CH₂)Val}.

Выход 47% (считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 117-119°C (1N HCl : ацетон). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м. д.) : 0.60 д (3H, CH₃; J_{HMe} 7.3 Гц), 0.64 д (CH₃; J_{HMe} 7.3 Гц), 1.15 м {1H, CH(CH₃)₂}, 1.30 м {2H, CH₂CH(CH₃)₂}, 1.55-1.80 м (6H, CH₂CH₂PCH₂), 2.95 м (1H, CHCOO), 3.05т (2H, CH₂N). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O, δ , м. д.) : 50.3. Найдено, %: C 39.11; 39.17; H 8.31, 8.33; P 10.03, 9.89. C₁₀H₂₂NO₄P $\times$ HCl $\times$ H₂O. Вычислено, %: C 39.29; H 8.24; P 10.13.

279. 2,3-Бис(гидроксикарбонил)пропил-3-аминопропилфосфиновая кислота {псевдо- γ -аминобутаноиласпартат γ -Abu ψ (PO₂CH₂)Asp}.

Выход 37% (считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 215-217°C (H₂O : EtOH). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м. д.) : (1.40-1.95) м (6H, 3CH₂), 2.60 м (CH₂COO), 2.90 т (CH₂N), 2.90 м (CHCOO). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O, δ , м. д.) : 42.2. Найдено, %: C 35.29; 35.17; H 6.78, 6.83; P 11.33, 11.37. C₈H₁₆NO₆P $\times$ H₂O. Вычислено, %: C 35.43; H 6.69; P 11.42.

2-(Этоксикарбонил)этил-3-(фталилимино)пропилфосфиновая кислота (280) была выделена в чистом виде и охарактеризована после дополнительной кристаллизации из эфира. Выход 53% (считая на гипофосфит аммония). Т. пл. 94-97°C. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ , м. д.) : 1.15 т (3H, CH₃), 1.72 м (2H, CH₂), 1.90 м (4H, 2CH₂), 2.47 м {2H, CH₂C(O)}, 3.66 т (2H, CH₂N), 4.00 к (2H, CH₂O), 7.75 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.) : 1.23 т (3H, CH₃), 1.75 м (2H, CH₂), 2.02 м (4H, 2CH₂), 2.60 м {2H, CH₂C(O)}, 3.77 т (2H, CH₂N), 4.10 к (2H, CH₂O), 6.85 с (1H, POOH, уширен.), 7.70 м (2H, Ph), 7.82 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ³¹P (δ , м. д.): 52.9 (CD₃OD),

57.9 (CDCl₃). Найдено, %: С 54.52; 54.60; Н 5.61, 5.58; Р 8.65, 8.51. C₁₆H₂₀NO₆P. Вычислено, %: С 54.39; Н 5.71; Р 8.77.

3.3.9. Методология синтеза псевдо-γ-глутамилпептидов

Общий метод синтеза эфиров 2-замещенных 2-алкоксикарбонил-алкил-винилфосфиновых кислот **281-285**, содержащих структурный изостер аминокислоты.

Смесь 0.04 моль гипофосфита аммония и 0.07 моль гексаметилдисилазана перемешивали 2 ч при 120-130°C [17,18]. К охлажденной до комнатной температуры реакционной массе медленно по каплям добавили 0.04 моль соответствующего α-замещенного акрилата при температуре не выше 25-30°C и далее смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C [10,11]. К предварительно охлажденной до комнатной температуры реакционной массе в один прием добавили 0.28 моль 1,2-дибромэтана и образовавшуюся смесь перемешивали при кипении в течение 4 ч. Избыток 1,2-дибромэтана и триметилбромсилан удалили в вакууме, остаток обработали 30-40 мл спирта, образовавшуюся смесь кипятили 15-30 минут и отфильтровали. Фильтрат упарили в вакууме и соупарили со смесью толуол – спирт 1 : 1. Маслянистый остаток кипятили с 0.20 моль триэтилортоформиата в приборе типа Дина – Старка 2-3 ч с удалением образующихся этанола и этилформиата [14,15]. Избыток непрореагировавшего триэтилортоформиата удалили в вакууме из реакционной массы и остаток перегоняли, выделяя целевые винилфосфинаты (**281-285**) в виде смеси диастереомеров (~1:1). Полученные соединения (**281-285**) были использованы для дальнейших превращений, для получения аналитически чистого образца требовалась дополнительная очистка путем повторной вакуумной перегонки. Использование колоночной хроматографии на силикагеле позволило немного повысить выходы винилфосфинатов **281-285** до 37-39% (считая на гипофосфит аммония), элюент – петролейный эфир – хлороформ 1 : 1, хлороформ, ТСХ: R_f = 0.4-0.5 (хлороформ : ацетон 8 : 1). Винилфосфинаты представляют собой слабо желтоватые маслянистые жидкости.

281. Этиловый эфир 2-этоксикарбонил-этил-винилфосфиновой кислоты.

Выход 38% (5 стадий, считая на аммоний гипофосфит). Т. кип. 125-129°C (3.0 мм рт. ст.), масло, n_D²⁰ 1.4570, выход 43% (хроматография на силикагеле), ТСХ: R_f 0.4 (хлороформ – ацетон, 8:1), n_D²⁰ 1.4530.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.25 т (3H, CH₃); 1.34 т (3H, CH₃), 2.07 м (2H, PCH₂); 2.60 м {2H, CH₂C(O)}; 4.03 м (2H, CH₂O); 4.15 м (2H, CH₂O), 6.00-6.50 м (3H, CH=CH₂). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_p, м. д.: 41.3.

MS спектр: найдено 221, $C_9H_{17}O_4P$, вычислено 221.

Найдено, %: С 49.14, 49.33; Н 7.97, 8.11; Р 14.03, 13.93. $C_9H_{17}O_4P$. Вычислено, %: С 49.09; Н 7.78; Р 14.07.

282. Этиловый эфир 2-этоксикарбонил-пропилвинилфосфиновой кислоты.

Выход 3.3 г, (35% на 5 стадии, считая на гипофосфит аммония). Т. кип. 103-107°C (0.5 мм рт. ст.), масло, n_D^{20} 1.4510.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.30 т (3Н, CH_3); 1.25 т (3Н, CH_3), 1.23 м (3Н, CH_3), 1.80 м (1Н, CH_2P), 2.30 м (1Н, $POCH_2$), 2.87 м {1Н, $CHC(O)$ }, 4.00 м (4Н, CH_2OC), 4.15 м (2Н, CH_2OP), 5.90-6.40 м (3Н, $CH=CH_2$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ_P , м. д.): 41.4, 40.8.

Найдено, %: С 51.14, 50.97; Н 8.23, 8.11; Р 12.93, 13.03. $C_{10}H_{19}O_4P$. Вычислено, %: С 51.28, Н 8.18, Р 13.22.

Этиловый эфир 2-этоксикарбонил-4-метил-амилвинилфосфиновой кислоты 283.

Выход 31%. Т. кип. 123-127°C (0.8 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4500.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.87-0.92 2т (6Н, 2 CH_3); 1.23-1.35 м (6Н, 2 CH_3), 1.40 м (1Н, CH), 1.58 м (2Н, CH_2CH), 1.82 м (1Н, CH_2P), 2.30 м (1Н, CH_2P), 2.81 м {1Н, $CHC(O)$ }, 3.98 м (2Н, CH_2OP), 4.12 м (2Н, CH_2OC), 6.08-6.30 м (3Н, $CH=CH_2$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P , м. д.: 41.1, 40.7.

Найдено, %: С 56.34, 56.23; Н 9.13, 9.17; Р 11.11, 11.03. $C_{13}H_{25}O_4P$. Вычислено, %: С 56.51, Н 9.12, Р 11.21.

Этиловый эфир 2,3-бис(метоксикарбонил)-пропилвинилфосфиновой кислоты 284.

Выход 32%. Т. кип. 161-165°C (0.7 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4620.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.31 т (3Н, CH_3); 2.02 м (1Н, CH_2P), 2.27 м (1Н, CH_2P), 2.83 д {2Н, $CH_2C(O)$ }, 3.18 м {1Н, $CHC(O)$ }, 3.67 с (3Н, CH_3O), 3.72 с (3Н, CH_3O), 4.08 м (2Н, CH_2O), 6.05-6.45 м (3Н, $CH=CH_2$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ_P , м. д.): 40.8, 40.0.

Найдено, %: С 48.03, 47.94; Н 7.05, 6.97; Р 10.77, 10.73. $C_{11}H_{19}O_6P$. Вычислено, %: С 47.48, Н 6.88, Р 11.13.

Этиловый эфир 2,4-бис(этоксикарбонил)-бутилвинилфосфиновой кислоты 285.

Выход 34%. Т. кип. 168-171°C (0.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4550.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.23 т (3Н, CH_3); 1.28 т (3Н, CH_3); 1.32 т (3Н, CH_3); 1.83 м (1Н, CH_2P), 1.98 м (2Н, CH_2CH), 2.21 м (1Н, CH_2P), 2.33 т {2Н, $CH_2C(O)$ }, 2.40*т {2Н, $CH_2C(O)$ }, 2.82 м {1Н, $CHC(O)$ }, 3.95*м (2Н, CH_2O), 4.10 м (2Н, CH_2O), 6.00-6.45 м (3Н, $CH=CH_2$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ_P , м. д.): 40.7, 40.1.

Найдено, %: С 52.33, 52.24; Н 7.95, 8.07; Р 9.51, 9.43. $C_{14}H_{25}O_6P$. Вычислено, %: С 52.50, Н 7.87, Р 9.67.

Общий метод синтеза 2-замещенных 2-гидроксикарбонил-этил-3-амино-3-гидроксикарбонил-пропилфосфиновых кислот (псевдо-γ-глутамилпептидов) (286-290).

Смесь 30 ммоль диэтилового эфира ацетамидомалонового эфира, 32-33 ммоль соответствующего винилфосфината **281-285** и 70 ммоль мелкоизмельченного поташа перемешивали в 30 мл кипящего абсолютного тетрагидрофурана в присутствии тетрабутиламмоний бромид (0.3-0.5 г) до исчезновения ацетамидомалонового эфира (~12-15 ч). Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ {хлороформ-ацетон, (4÷5):1, R_f 0.5-0.6 (Silufol)}. Охлажденную реакционную массу отфильтровали и фильтрат упарили в вакууме. Остаток распределили между 70 мл хлороформа и 30 мл воды, водную фазу нейтрализовали раствором 6N HCl и экстрагировали хлороформом (2×30 мл). Суммарный органический экстракт упарили в вакууме, маслообразный остаток представлял собой продукт присоединения – фосфината (**46.1**) (δ_r 53-58 м.д.) с небольшой примесью (5-10%) исходного винилфосфината **281-285** (δ_r 40-42 м.д.). Остаток кипятили с 80 мл 6N HCl в течение 15-17 ч, охлажденную до комнатной температуры смесь промыли эфиром или толуолом (3×30 мл) и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке КУ ИХТ(H^+) (объем 200 мл) (элюент – вода, 0.5÷0.7N HCl). Фракции с положительной реакцией на нингидрин упарили, остаток растворили в 25 мл водного спирта и обработали избытком окиси пропилена. После дополнительной перекристаллизации из водного этанола были выделены целевые аминокислоты - псевдо-γ-глутамилпептиды **286-290**.

Полученные соединения представляют собой смесь диастереомеров, существование которых обусловлено наличием двух хиральных атомов углерода в молекуле псевдо-пептида, что проявляется в спектрах ЯМР ^{31}P , исключение составляет псевдо-γ-глутамилглицин, содержащий только один хиральный центр. Последний псевдо-пептид был получен также в виде энантиомеров с использованием иммобилизованной пенициллинамидазы (см. сл. главу).

Спектральные и аналитические данные показывают, что псевдо-γ-глутамилглицин **286** был выделен в виде хемигидрата, псевдо-пептиды **287, 289, 290** кристаллизуются в виде сольватов с этанолом, причем содержание спирта в сольвате не изменялось от соотношения спирт-вода при кристаллизации псевдо-пептида. Псевдо-γ-глутамилвалин **288** был выделен в свободном виде. Выходы псевдо-пептидов составляют 31-43% (считая на ацетамидомалоновый эфир).

2-(Гидроксикарбонил)этил-3-амино-3-(гидроксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота (псевдо-γ-глутамилглицин) 286.

Выход 38%. Т. пл. 205÷207°C (с разложением).

Спектр ЯМР 1H (D_2O+DCl), δ , м. д.: 1.70 м (2H); 1.88 м (4H); 2.36 дт (2H, J_{PH} 12 Hz); 3.92 т (1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 26.4 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.4 Гц, $\text{P}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}$); 27.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.2 Гц, $\text{P}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}$); 28.9 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц, $\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$); 31.4 д { ($^2J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц, $\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}(\text{O})$); 57.5 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.8 Гц, $\underline{\text{C}}\text{H}$); 183.3 д { $^3J_{\text{PC}}$ 17.1 Гц, $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_2$ }; 183.6 { $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}$ }.

Спектр ЯМР ^{31}P , δ р, м. д.: 50.0 (D_2O), 44.0 ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, pH ~ 10).

Найдено, %: С 34.06, 33.93; Н 6.07, 6.08, N 5.89, 5.86. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 33.88, Н 6.09, N 5.64.

2-(Гидроксикарбонил)-пропил-3-амино-3-(гидроксикарбонил)-пропилфосфиновая кислота (псевдо- γ -глутамилаланин) 287.

Выход 43%. Т. пл. : 93-97°C (вспенивание), 174-178°C (плавление с разложением). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д.): 0.95 т (3/2H, CH_3), 1.05 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7.5 Гц), 1.52 м {3H, $\text{CH}_2\text{P} + \text{CH}$ (один из CHCH_2P)}, 1.90 м {3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CHN} + \text{CH}$ (второй из CHCH_2P)}, 2.60 м (1H, $\underline{\text{CHCH}}_3$), 3.43 к (2/2H, CH_2O), 3.78 т (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.) : 45.1, 43.5*(~5%). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 17.08 с (CH_3), 18.86 д ($^3J_{\text{PC}}$ 7.85 Гц, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 23.58 с (CCH_2CH), 25.84 д ($^1J_{\text{PC}}$ 92.15 Гц, PCH_2CH_2), 32.73 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.90 Гц, PCH_2CH), 34.48 с ($\underline{\text{CHCH}}_3$), 54.23 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.59 Гц, $\underline{\text{CHN}}$), 57.71 с (CH_2O), 172.89 с { $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CHN}$ }, 180.89 д ($^3J_{\text{PC}}$ 8.35 Гц, { $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CHCH}_3$ }. Найдено, %: С 38.93, 39.07; Н 6.97, 7.05; N 4.95, 4.91; P 11.03, 10.87. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P} \times 0.5 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Вычислено, %: С 39.13, Н 6.93, N 5.07, P 11.21.

2-Гидроксикарбонил-4-(метил)амил-3-амино-3-гидроксикарбонил)-пропил фосфиновая кислота (псевдо- γ -глутамилвалин) 288.

Выход 41%. Т. пл.: 201-204°C (с разложением). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м. д.): 0.50 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7.7), 0.54 д (3H, CH_3 , J_{HH} 7.7 Гц), 1.08м {1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ }, 1.23м {2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ }, 1.48-1.75 м (3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{P} +$ один из CHCH_2P), 1.75-1.98 м (3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{P} +$ второй из CHCH_2P), 2.42 м {1H, $\text{PCH}_2\underline{\text{CHC}}(\text{O})$ }, 3.83 т (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м. д.) : 53.6, 53.2*(~7%). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м. д.: 21.37 с (CH_3), 22.00 с (CH_3), 22.35 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.82 Гц, $\text{PCH}_2\underline{\text{CH}}_2$), 24.46 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.50 Гц, PCH_2CH_2), 25.37 с { $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ }, 30.36 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.50 Гц, PCH_2CH), 37.48 д ($^2J_{\text{PC}}$ 3.92 Гц, $\text{PCH}_2\underline{\text{CH}}$), 42.76 д ($^3J_{\text{PC}}$ 12.27 Гц, $\text{PCH}_2\text{CHCH}_2$), 52.76 д ($^3J_{\text{PC}}$ 16.80 Гц, $\underline{\text{CHN}}$), 170.90 с { $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CHN}$ }, 179.60 д ($^3J_{\text{PC}}$ 4.63 Гц, { $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CHCH}_2$ }. Найдено, %: С 44.49, 44.53; Н 7.67, 7.73; N 4.59, 4.67; P 10.37, 10.31. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 44.75, Н 7.51, N 4.74, P 10.49.

2,3-Бис(гидроксикарбонил)пропил-3-амино-3-(гидроксикарбонил)-пропил фосфиновая кислота (псевдо- γ -глутамиласпарат) 289.

Выход 40%. Т. пл. : 102-105°C (вспенивание), 167-172°C (плавление с разложением). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д.): 1.10 т (2/3 $\times$ 3H, CH_3), 1.60-1.85 м {3H, $\text{CH}_2\text{P} + \text{CH}$ (один из

$\text{CHCH}_2\text{P})\}$, 2.00-2.20 м {3H, CH_2CHN + CH (другой из $\text{CHCH}_2\text{P})\}$, 2.73 д {1H, $\text{CH}_2\text{C(O)}$ }, 2.77 с (уширен.) {1H, $\text{CH}_2\text{C(O)}$ }, 3.04 м {1H, CHC(O) }, 3.57 к ($2/3 \times 2\text{H}$, CH_2O), 3.99 т (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 44.5, 43.0*(~6%). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 17.05 с (CH_3), 23.44 с (CH_2CHN), 25.67 д ($^1J_{\text{PC}}$ 91.55 Гц, PCH_2CH_2), 30.54 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.94 Гц, PCH_2CH), 36.13 с { $\text{PCH}_2\text{CHC(O)}$ }, 36.88 д { $^3J_{\text{PC}}$ 7.55 Гц, $\text{CH}_2\text{C(O)}$ }, 53.93 д ($^3J_{\text{PC}}$ 15.04 Гц, CHN), 57.70 с (CH_2O), 172.46 с { C(O)CHN }, 176.04 с { C(O)CH_2 }, 178.54 д { $^3J_{\text{PC}}$ 9.20 Гц, C(O)CHCH_2 }. Найдено, %: C 37.62, 37.57; H 6.17, 6.23; N 4.05, 4.09; P 9.23, 9.13. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_8\text{P} \times 2/3 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Вычислено, %: C 37.85, H 6.15, N 4.27, P 9.44.

2,4-Бис(гидроксикарбонил)бутил-3-амино-3-гидроксикарбонил)-пропил фосфиновая кислота (псевдо-γ-глутамилглутамат) 290.

Выход 31%. Т. пл. : 100-104°C (вспенивание), 181-187°C (плавление с разложением). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д.): 1.13 т (3H, CH_3), 1.60-1.85 м (3H, CH_2P +один из CHCH_2P), 1.85-1.95 м (2H, CH_2CHN), 1.95-2.15 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ + один из CHCH_2P), 2.45 т {2H, $\text{CH}_2\text{C(O)}$ }, 2.73 м {1H, CHC(O) }, 3.60 к (2H, CH_2O), 3.95 т (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м. д.): 43.9, 42.4*(~5%). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 17.09 с (CH_3), 23.60 с (CH_2CHN), 25.76 д ($^1J_{\text{PC}}$ 90.49 Гц, PCH_2CH_2), 28.70 д ($^3J_{\text{PC}}$ 9.86 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ }, 31.30 д ($^1J_{\text{PC}}$ 89.17 Гц, PCH_2CH), 31.45 с { $\text{CH}_2\text{C(O)}$ }, 39.32 с { CHC(O) }, 54.12 д ($^3J_{\text{PC}}$ 13.75 Гц, CHN), 57.73 с (CH_2O), 173.54 д { $^3J_{\text{PC}}$ 8.70 Гц, C(O)CH }, 177.80 с { C(O)CH_2 }, 179.29 с { C(O)CHN }. Найдено, %: C 40.06, 40.17; H 6.83, 6.78; N 3.85, 3.81; P 8.53, 8.44. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_8\text{P} \times \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Вычислено, %: C 40.34, H 6.77, N 3.92, P 8.67.

3.4. Методы синтеза энантиомеров аминокислот и псевдо-пептидов.

3.4.1. Асимметрический синтез энантиомеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот. Алкилирование никелевых комплексов диэтил ω -галогеналкилфосфонатами

К раствору 14.0 ммоль пролинового никелевого комплекса в 25 мл ацетонитрила, охлажденному до -30°C , добавили в токе аргона в один прием 64.0 ммоль мелкорастертой калиевой щелочи и 15.4 ммоль соответствующего диэтил- ω -галогеналкилфосфоната. Смесь перемешивали при 20°C в течение часа, нейтрализовали уксусной кислотой, растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили хлороформ, осадок отфильтровали. Хлороформный раствор хроматографировали на силикагеле L100/160 в системе хлороформ-ацетон, 7 : 1. (*R,R*)- и (*S,S*)-Фосфоалкилированные никелевые комплексы **291-297** выделили кристаллизацией из этилацетата, выходы, константы и данные спектров ЯМР приведены в табл. 21.

α -Амино- ω -(диэтоксифосфинил)алкилкарбоновые кислоты **298-304**

Раствор 8 ммоль соответствующего алкилированного никелевого комплекса **291-297** в 10 мл метанола добавили к 20мл кипящей 1-2N HCl. После исчезновения окраски реакционную смесь нейтрализовали 25% NH_4OH до нейтральной реакции. Выпавший осадок (*S*)- или (*R*)-*N*-(бензилпролил)- α -аминобензофенона отфильтровали. Выход хиральных реагентов составлял в различных опытах 95-97%. Кислый водный раствор, содержащий диэтиловый эфир соответствующей фосфоновой аминокарбоновой кислоты, упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на катионите (элюент-вода) и выделили аналитически чистую целевую аминокислоту после перекристаллизации из водного спирта. Выходы, физико-химические характеристики аминокислот **298-304** приведены в табл. 22, 23.

α -Амино- ω -фосфоновые карбоновые кислоты **305-311**

Раствор 12.0 ммоль диэтилового эфира соответствующей фосфоновой аминокарбоновой кислоты **298-304** кипятили в 15 мл 6N HCl в течение 16-18 часов и упарили в вакууме. Остаток растворили в водном спирте и обработали ~18 ммоль окиси пропилен. Кристаллический продукт отделили и перекристаллизовали из водного спирта и получили аналитически чистую аминокислоту. Выходы, физико-химические и аналитические данные энантиомеров аминокислот **305-311** приведены в табл. 22, 23.

Таблица 21
Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{13}C аминокислотной части
(*R,R*) и (*S,S*) алкилированных комплексов **291-297**^а

№	X	Выход, %	Т. пл., °C	Химические сдвиги, δ C, м.д. (J_{PC} , Гц)							
				C ¹ OONi	C ² N=	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸
291 ^б	CH ₂	65	52-54	180.1	69.4	18.2	35.8	24.9 (141.5)	-	-	-
292	(CH ₂) ₂	76	55-58	180.0	69.9	34.6	21.9	26.4 (191.4)	25.0 (73.6)	-	-
293 ^в	(CH ₂) ₃	82	53-55	180.1	69.9	34.9	23.3	21.8	29.7 (142.7)	25.0 (20.0)	-
294	(CH ₂) ₄	64	56-57	180.1	70.0	35.1	28.4	23.0	21.9	29.9 (195.0)	25.9 (40.8)
295	CH ₂ OCH ₂	86	105-108	179.9	67.1	34.7	63.8	-	65.8	26.1 (22.0)	-
296	o-C ₆ H ₄	65	54-56	179.9	65.9	37.1	133.1 ^г (3.5)	134.5 ^г (6.5)	29.5 (75.5)	-	-

Примечание. а) Химические сдвиги атомов углерода эфирного фрагмента δC 60.1-61.9 м.д. (J_{PC} 17.7-18.5 Гц) (CH₂O);

δC 15.8-17.0 м.д. (J_{PC} 2.0-2.4 Гц) (CH₃). б) Приведены данные для (**R,R**)-изомера (**291**) X=CH₂.

в) Данные для (**R,R**) – **297** {X=(CH₂)₃}: Выход 67%, т. пл. 53-55°C (этилацетат).

г) o-Ароматические атомы углерода при фрагменте CH₂.

Таблица 22

Выходы, температуры плавления, удельное оптическое вращение и усредненные данные элементного анализа энантиомеров диэтиловых эфиров фосфоновых аминокарбоновых кислот **298-304** и фосфоновых аминокарбоновых кислот **305-311**

№	А	Выход, %	Т. пл., °C	$[\alpha]^{25}_D$, ^a град.	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					С	Н	Н	Р		С	Н	Н	Р
(R)-298	CH ₂	64	187-190	-14.6	42.56	8.07	5.37	12.07	C ₉ H ₂₀ NO ₅ P	42.69	7.96	5.53	12.23
(S)-299	(CH ₂) ₂	87	178-179	+17.8	44.54	8.53	4.91	11.17	C ₁₀ H ₂₂ NO ₅ P	44.94	8.30	5.24	11.59
(S)-300	(CH ₂) ₃	84	188-191	+13.7	46.53	8.77	4.61	10.37	C ₁₁ H ₂₄ NO ₅ P	46.97	8.60	4.98	11.01
(R)-301	(CH ₂) ₃	70	189-193	-13.0	46.59	8.43	4.78	10.97	C ₁₁ H ₂₄ NO ₅ P	46.97	8.60	4.98	11.01
(S)-302	(CH ₂) ₄	87	172-175	+11.6	48.43	9.13	4.43	10.23	C ₁₂ H ₂₆ NO ₅ P	48.80	8.88	4.74	10.49
(S)-303	CH ₂ OCH ₂	77	158-162	+6.4	42.23	8.15	4.56	10.47	C ₁₀ H ₂₂ NO ₅ P	42.40	7.83	4.95	10.93
(S)-304	o-C ₆ H ₄	68	Масло	-	52.83	7.31	4.11	9.58	C ₁₄ H ₂₂ NO ₅ P	53.33	7.03	4.44	9.82
(R)-305	CH ₂	65	218-223	-20.3 ^б	30.37	6.23	6.73	15.33	C ₅ H ₁₂ NO ₅ P	30.47	6.14	7.11	15.71
(S)-306	(CH ₂) ₂	87	212-215	+17.1	33.87	7.17	6.31	14.44	C ₆ H ₁₄ NO ₅ P	34.13	6.68	6.63	14.67
(S)-307	(CH ₂) ₃	83	211-216	+15.1	37.12	7.23	5.90	13.49	C ₇ H ₁₆ NO ₅ P	37.34	7.16	6.22	13.75
(R)-308	(CH ₂) ₃	64	215-216	-15.8 ^б	36.93	7.25	6.37	13.88	C ₇ H ₁₆ NO ₅ P	37.34	7.16	6.22	13.75
(S)-309	(CH ₂) ₄	81	213-216	+8.6	39.68	7.78	5.43	12.50	C ₈ H ₁₈ NO ₅ P	40.17	7.58	5.86	12.95
(S)-310	CH ₂ OCH ₂	77	218-221	+4.2	31.23	6.41	5.93	13.13	C ₆ H ₁₄ NO ₆ P	31.73	6.21	6.17	13.63
(S)-311	o-C ₆ H ₄	86	215-218	+7.4	43.17	6.14	4.77	10.83	C ₁₀ H ₁₄ NO ₅ P	43.33	5.82	5.05	11.17

a) C 1, 2N HCl; б) C 1, 6N HCl

Таблица 23
Данные спектров ^{13}C ЯМР энантиомеров диэтиловых эфиров фосфоновых аминокарбоновых кислот **298-304** и фосфоновых аминокарбоновых кислот **305-311**^a

№	X	δC , м. д. (J_{PC} , Гц)					
		C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8
(R)-298	CH_2	30.5 (17.0)	17.5 (58.5)	25.8 (135.0)	-	-	-
(S)-299	$(\text{CH}_2)_2$	29.1	21.4 (3.90)	24.9 (16.9)	25.5 (133.1)	-	-
(S)-300	$(\text{CH}_2)_3$	29.9	23.8	23.3	29.5 (16.5)	26.8 (133.0)	-
(R)-301	$(\text{CH}_2)_3$	29.9	23.8	23.3	29.5 (16.5)	26.8 (133.0)	-
(S)-302	$(\text{CH}_2)_4$	28.9	26.9	23.1	21.1	28.5 (16.5)	25.5 (149.2)
(S)-303	CH_2OCH_2	31.1	68.0	-	67.4 (66.0)	29.5 (180.0)	-
(S)-304	$\text{o-C}_6\text{H}_4$	32.6	132.7 ^b (6.0)	131.3 ^b (8.5)	31.0 (130.5)	-	-
(R)-305	CH_2	17.6	31.2 (17.5)	23.5 (137.5)	-	-	-
(S)-306	$(\text{CH}_2)_2$	20.8	24.8	31.7 (17.5)	23.3 (140.0)	-	-
(S)-307	$(\text{CH}_2)_3$	20.2	22.7	29.1	28.2 (14.0)	22.7 (136.7)	-
(R)-308	$(\text{CH}_2)_3$	20.2	22.7	29.1	28.2 (14.0)	22.7 (136.7)	-
(S)-309	$(\text{CH}_2)_4$	20.9	23.7	27.4	29.9	28.8 (16.0)	23.2 (136.0)
(S)-310	CH_2OCH_2	29.8	68.0	-	64.4 (4.0)	25.1 (138.0)	-
(S)-311	$\text{o-C}_6\text{H}_4$	33.6	134.3 ^b (6.5)	129.8 ^b (9.5)	29.2 (134.5)	-	-

Примечание. а) Химические сдвиги атомов углерода эфирного фрагмента, δC ,: 62.8-63.4 м. д. (J_{PC} 4.5-6.0 Гц) (CH_2O), δC 15.3-16.7 м.д. (CH_3); химические сдвиги углеродов аминокарбонового фрагмента δC , м. д.: 52.7-55.4 м. д. (C^2NH_2), 172.3-175.0 м. д. (C^1OON);

б) Ароматические углероды, связанные с фрагментами CH_2

3.4.2. Ферментативный метод синтеза энантимеров фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот и фосфиновых кислых псевдо-пептидов.

2-(*N*-фенилацетил)амино-4-фосфономасляная кислота 312. К перемешиваемому раствору 24.7 г 2-амино-4-фосфономасляной кислоты **209** в 150 мл воды при 0-5°C добавили по каплям 21.4 мл фенилацетилхлорида в 35 мл диоксана, постоянно поддерживая pH в области 9.5 добавлением концентрированного раствора щелочи. Реакционную массу промыли диэтиловым эфиром (3 × 50 мл) при pH ~4-5, подкислили до pH ~1-2 и экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира, после перекристаллизации из смеси гексан-спирт получили 30.1 г (74%) аминокислоты **312**. Т. пл. 189-190°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.74 м (2H, CH_2), 2.10 м (2H, CH_2), 3.58 с (2H, CH_2Ph), 4.46 т (1H, CH), 7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (CD_3OD), δ р, м. д.: 29.4. Найдено, %: C 47.41, 47.54; H 5.31, 5.01; N 4.47, 4.53; $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 47.85; H 5.35; N 4.65.

2-(*N*-фенилацетил)амино-5-фосфоновалериановая кислота 313 получена взаимодействием 10.5 г 2-амино-5-фосфоновалериановой кислоты **123** и 8.1 мл фенилацетилхлорида в 70 мл воды при 0-5°C, постоянно поддерживая pH в области 9.5 аналогично получению кислоты **312**. Затем реакционную водную массу промыли диэтиловым эфиром (3 × 50 мл) при pH ~4-5 и пропустили через Dowex 50WX8-200 (H^+) объемом 250 мл (элюент – вода), собрали сильно кислый элюат с отрицательной реакцией на нингидрин, который упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир – ацетон, выход аминокислоты **313** 11.6 г (69%), т. пл. 146-147°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 1.54 м (2H, CH_2), 1.80 м (2H, CH_2), 3.67 с (2H, CH_2Ph), 4.10 т (1H, CH), 7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P , δ р, м. д.: 30.3 (CD_3OD), 25.1 (D_2O + NaOD, pH 7). Найдено, %: C 49.33, 49.21; H 6.01, 5.93; N 4.31, 4.51. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 49.53; H 5.75; N 4.44.

2-(*N*-фенилацетил)амино-7-фосфоногептановая кислота 314 получена взаимодействием 8.5 г 2-амино-7-фосфоногептановой кислоты **125** и 6 мл фенилацетилхлорида в 70 мл воды при 0-5°C и при pH в области 9.5 аналогично синтезу **312**. Далее реакционную массу обработали диэтиловым эфиром (3 × 50 мл) при pH ~ 4-5, упарили до 40 мл и концентрированный раствор пропустили через колонку ДиасорбСульфо (H^+) объемом 400 мл (элюент – вода), собирая элюат с отрицательной реакцией на нингидрин, который упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси ацетон – эфир, выход аминокислоты **314** 8.5 г (65%), т. пл. 151-152°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.55 м (4H, 2CH_2), 1.80 м (6H, 3CH_2), 3.67 с (2H, CH_2Ph), 4.30 т (1H, CH), 7.36

м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P , $\delta_{\text{р}}$, м. д.: 31.3 (CD_3OD), 25.1 ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH 7). Найдено, %: C 52.13, 52.27; H 6.68, 6.53; N 4.13, 4.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 52.47; 6.46; N 4.09.

Общая процедура ферментативного синтеза энантиомеров

ω -фосфоновых α -аминокарбоновых кислот.

К раствору 40 ммолей *R,S*- α -(*N*-фенилацетил)амино- ω -фосфонокарбоновой кислоты **312-314** в 150 мл воды при pH 7.5 и добавили 5÷7 г предварительно подготовленной иммобилизованной пенициллинамидазы. Смесь перемешивали при pH 7.5 и 20-30°C в течение 30-50 часов (контроль за ходом реакции проводили методом ВЭЖХ по образованию фенилуксусной кислоты). После завершения реакции и фильтрации фермента реакционную массу подкислили до pH 5 и промыли диэтиловым эфиром (3 × 50 мл). Раствор концентрировали в вакууме до 70 – 80 мл, подкислили до pH ~1 – 2 и пропустили через предварительно подготовленную колонку с катионитом объемом 350-450 мл, используя в качестве элюента воду. Сильно кислый элюат с отрицательной реакцией на нингидрин упарили в вакууме и подвергали кислотному гидролизу с 50 мл 8N HCl в течение 7 – 10 часов. Охлажденную реакционную массу промыли диэтиловым эфиром (3 × 20 мл) и упарили в вакууме. Остаток растворили в водном спирте и обработали 80 ммольями 1,2-эпоксипропана или 1,2-эпоксибутана. После перекристаллизации из водного спирта выделили **R**-энантиомер соответствующей аминокислоты.

Менее кислый элюат с положительной реакцией на нингидрин упарили в вакууме. Остаток после перекристаллизации из водного спирта дает **S**-энантиомер аминокислоты.

Оптические характеристики полученных соединений превышают данные для соответствующих энантиомеров аминокислот, полученных нами ранее путем асимметрического синтеза [18], а также данные удельного оптического вращения, определенные другими исследователями для этих аминокислот, полученных различными методами асимметрического синтеза [11, 15].

Таблица 24

Выходы, константы, спектры ЯМР ^1H , ^{31}P и данные элементного анализа D- и L-энантиомеров ω -фосфоновых α -аминокарбоновых кислот $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH})_2\text{COOH}$

n	Выход, % ^а	Амино- кислота	Т. пл., °C	$[\alpha]_{546}^{25}$, град	$[\alpha]_D^{25}$, град	ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$),	ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$)	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
								С	Н	N		С	Н	N
2	75	(S)-315	221-224	+26.5 ^б	+22.3 ^в	1.70м (2H,CH ₂), 1.95м (2H,CH ₂), 3.94г (1H,CH)	28.4	26.13	5.44	7.23	C ₄ H ₁₀ NO ₅ P	26.24	5.51	7.65
	68	(R)-316	219-221	-25.7	-22.5			25.97	5.23	7.41				
3	75	(S)-317	216-218	+27.4	+23.7	1.60м (4H,2CH ₂), 1.86м (2H,CH ₂), 3.90г (1H,CH)	25.4	26.43	5.24	7.17	C ₅ H ₁₂ NO ₅ P	30.46	6.14	7.11
	70	(R)-305 ^г	217-219	-27.8	-24.1 ^д			26.57	5.37	7.32				
5	76	(S)-307	221-223	-	+18.4	1.24м (4H,2CH ₂), 1.38м (2H,CH ₂), 1.56м (2H,CH ₂), 1.73м (2H,CH ₂), 3.90г (1H,CH)	23.9 ^е	30.44	6.17	7.23	C ₇ H ₁₆ NO ₅ P	37.34	7.16	6.22 13.75 ^з
	71	(R)-308	219-221	-	-18.8 ^ж			30.40	6.38	7.41				
								30.36	6.37	6.37				
								30.57	6.17	6.17				
								37.13	7.17	6.23				
								37.40	7.29	6.43				
								37.26	7.08	13.41 ^з				
								37.13	6.37	13.63 ^з				

Примечание. а) В расчете на соответствующую рацемическую аминокислоту. б) С 0.7. в) лит. данные: $[\alpha]_D^{25} +19.5^\circ$ (С 0.4) [11]. г) Найдено, %: Р 15.53, 15.34. Вычислено, %: Р 15.71. д) $[\alpha]_D^{25} -21.0^\circ$ (С 0.4) [15]. е) ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, pH 9). ж) С 1.5. з) Содержание Р.

Синтез энантиомеров MAP4.

Синтез 2-метил-2-(N-фенилацетил)амино-4-фосфономасляной кислоты (*R,S*)-318. Смесь 6.7 г (34 ммоль) рацемической 2-метил-2-амино-4-фосфономасляной кислоты *R,S*-210 и 21.5 мл (103 ммоль) гексаметилдисилазана перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре и затем постепенно нагревали до кипения. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 2 ч, охлаждали в атмосфере аргона и упарили в вакууме. Остаток растворили в 10 мл абсолютного толуола и 5.2 мл (34 ммоль) фенилацетилхлорида в 5 мл абсолютного толуола медленно по каплям добавили к полученному раствору, который затем кипятили в течение 3 ч. К предварительно охлажденной реакционной массе при энергичном перемешивании медленно по каплям добавили 10 мл водного этанола. Реакционную массу упарили в вакууме, и остаток пропустили через Dowex 50WX8-200 (H^+) (3 × 30 см), используя воду в качестве элюента. Фракции с отрицательной реакцией на нингидрин собрали и упарили в вакууме. Кристаллизация остатка из смеси этанол – эфир дала 8.9 г кислоты (*R,S*)-318 (82.4 %), т. пл. 181÷183°C. Спектр ЯМР 1H (D_2O pH~2), δ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 1.57 м (2H, CH_2), 1.92 м (1H, CH_2), 2.12 м (1H, CH_2), 3.47 с (2H, $\underline{CH_2}Ph$), 7.22 м (5H, Ph); Спектр ЯМР 1H (CD_3OD): 1.47 с (3H, Me), 1.62 м (2H, CH_2), 2.18 м (2H, CH_2), 3.52 с (уширен.) (2H, $\underline{CH_2}Ph$), 7.27 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м. д.) (D_2O , pH 1÷2): 30.6; (CD_3OD): 30.2. Найдено, %: C 49.27, 49.37; H 5.97, 5.83; N 4.46, 4.50. $C_{13}H_{18}NO_6P$. Вычислено, %: C 49.53, H 5.75, N 4.44.

Ферментативный синтез энантиомеров 2-метил-2-амино-4-фосфономасляной кислоты. 13.5 г (43 ммоль) (*R,S*)-2-метил-2-(N-фенилацетил)амино-4-фосфономасляной кислоты (318) растворили в 70 мл водного раствора при pH 7.5 добавлением 1N раствора KOH. К раствору добавили 5-7 г предварительно подготовленной иммобилизованной пенициллинамидазы и смесь перемешивали при pH 7.5 и температуре 25°C (контроль за ходом реакции проводили методом ВЭЖХ по образованию фенилуксусной кислоты). После завершения реакции фермент отфильтровали и фильтрат промыли эфиром (2 × 20 мл). Водный слой концентрировали в вакууме до 30 мл, добавили 1N HCl до pH 5, повторно промыли эфиром (2 × 20 мл) и полученный водный раствор пропустили через колонку Dowex 50WX8-200 (H^+) (3 × 40 см), используя воду в качестве элюента.

Положительные на нингидрин фракции собрали и упарили в вакууме. Остаток повторно хроматографировали на Dowex 50WX8-200(H^+) (3 × 20 см) и положительные на нингидрин фракции упарили. Остаток кристаллизовали из смеси 2N HCl : ацетон (~9:1) и выделили 3.1 г (*S*)-319 × HCl {гидрохлорида S-энантиомера 319} (62.0 %) {считая на (*R,S*)-N-фенилацетил аминокислоту 318}, т.пл. 198÷199°C (с разл.). ТСХ : R_f 0.3 (пиридин : уксусная кислота : вода :

изобутанол [1:3:5:15]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м. д.: 1.42 с (3H, CH_3), 1.58 м (2H, CH_2), 1.97 м (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$), δ , м.д.: 21.7 с (CH_3), 21.9 д (C^4 , $^1J_{\text{PC}}$ 136.1 Hz), 30.8 д (C^3 , $^2J_{\text{PC}}$ 3.3 Hz), 60.3 д (C^2 , $^3J_{\text{PC}}$ 18.7 Hz), 173.7 с (C^1). ЯМР ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$, δ , м.д.): 25.0. Найдено, %: C 25.50, 25.53; H 5.77, 5.70; N 6.07, 6.03. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{P} \times \text{HCl}$. Вычислено, %: C 25.71; H 5.61; N 6.00. $[\alpha]^{25}_{546} + 9.1^\circ$ (C 1.0, H_2O); $[\alpha]^{25}_{589} + 7.9^\circ$ (C 1.0, H_2O); $[\alpha]^{25}_{589} + 12.2^\circ$ (C 0.1, MeOH); $[\alpha]^{25}_{589} + 12.3^\circ$ (C 1.0, в перерасчете на свободную аминокислоту, 6N HCl).

Сильно кислые фракции с отрицательной реакцией на нингидрин упарили в вакууме. Маслянистый остаток (~7 г), представляющий собой ***R*-2-метил-2-(*N*-фенилацетил)амино-4-фосфономасляную кислоту** {ЯМР ^1H и ^{31}P были идентичны ЯМР данным для (***R,S***)-**318**} растворили в 30 мл 8N HCl, полученную смесь кипятили в течение 10 ч и упарили в вакууме. Остаток был распределен между водой (50 мл) и эфиром (30 мл). Водный слой дополнительно промыли эфиром (2 $\times$ 30 мл) и упарили досуха. Остаток обработали избытком окиси пропилен в водном этаноле. После дополнительной перекристаллизации из водного этанола получили 2.4 г (***R***)-**320** (57.1 %) {считая на (***R,S***)-*N*-фенилацетил аминокислоту (**318**)}. Т. пл. 203÷205°C (с разл.). ТСХ : R_f 0.2 (пиридин : уксусная кислота : вода : изобутанол [1:3:5:15]). Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P ***R*-320** были идентичны таковым для ***S*-319**. Найдено, %: C 30.13, 30.17; H 6.21, 6.19; N 7.07, 7.03. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: C 30.47; H 6.14; N 7.11. $[\alpha]^{25}_{546} - 8.5^\circ$ (C 1.2, H_2O); $[\alpha]^{25}_{546} - 13.4^\circ$ (C 1.1, 6N HCl); $[\alpha]^{25}_{589} - 12.1^\circ$ (C 1.1, 6N HCl).

Данные оптического вращения для *S*-энантиомера MAP4 в различных растворителях находятся в соответствии с оптическими характеристиками для SMAP4, приводимыми Tocris Cookson Ltd. Настоящая работа предлагает первый пример использования пенициллинамидазы (PcAm) для разделения α -замещенных α -аминокислот на энантиомеры.

Ферментативный синтез энантиомеров фосфинового аналога фенилглицина.

Синтез (*R,S*)-гидроксиметил- α -(*N*-фенилацетил)аминобензилфосфиновой кислоты 321. К хорошо перемешиваемому раствору 17.8 г (89 ммоль) рацемической аминокислоты **251a** в 70 мл воды медленно по каплям добавили 14.0 мл (92 ммоль) фенилацетилхлорида при температуре 0÷+5°C, постоянно поддерживая pH в области 9.5 с помощью 50% водного раствора KOH. Реакционную массу подкислили до pH 5 и экстрагировали эфиром (2 $\times$ 30 мл). Водную фазу подкислили до pH 2 и экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 50 ml), экстракт сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира, после перекристаллизации из смеси гексан – ацетон выделили аналитически чистую аминокислоту **321**. Выход 17.8 г {63 %, считая на ***R,S***-(**251a**)}. Т. пл. 115÷117°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.

д.): 3.66 м (4H, $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ + $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 5.50 д (1H, $\underline{\text{CH}}$, $^2J_{\text{PH}}$ 14 Гц), 7.30 м (10H, 2Ph). ЯМР ^{31}P (CD_3OD , δ , м. д.): 41.6. Найдено, %: С 59.28, 59.03; Н 5.66, 5.78, Р 9.31, 9.46. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P} \times 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.35, Н 5.76, Р 9.57.

Ферментативный синтез энантиомеров фосфинового аналога фенилглицина

К 9.4 г (30 ммоль) (*R,S*)-(N-фенилацетил)аминокислоты **321**, растворенной в 80 мл воды медленным добавлением 1N раствора КОН с охлаждением раствора до 5-10°C, добавили при pH 7.5 предварительно подготовленную пенициллинамидазу (~5 г) и образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) при pH 7.5. За процессом гидролиза наблюдали, используя метод ВЭЖХ или ^1H и ^{31}P ЯМР спектроскопию, по образованию фенилуксусной кислоты в реакционной массе. После завершения реакции, фермент отфильтровали и фильтрат промыли эфиром (2 × 20 мл), охладили до ~+5°C и подкислили до pH~5, медленно по каплям добавляя раствор 6N HCl, и промыли повторно эфиром (2 × 20 мл). Водный слой концентрировали в вакууме примерно до 25 мл и пропустили через колонку катионита (H+) (3 × 30 см), используя воду в качестве элюента.

1) Фракции с отрицательной реакцией на нингидрин собрали и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира и получили 2.9 г (61.7 %) R-энантиомера N-фенилацетиламинокислоты (**R**)-**323**. Т. пл. 131÷134°C. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P (CD_3OD , δ , м. д.) были идентичны со спектральными данными для рацемата (**R,S**)-**321**. Найдено, %: С 59.36, 59.13; Н 5.64, 5.67, Р 9.38, 9.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P} \times 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.35, Н 5.76, Р 9.57.

$[\alpha]_{546}^{25} -19.3^\circ$ (С 1.0, EtOH).

Смесь 1.0 г (3 ммоль) N-фенилацетиламинокислоты (**R**)-**323** и 10 мл 6N HCl кипятили в течение 10 ч и реакционную массу упарили. Остаток распределили между водой (20 мл) и эфиром (5 мл). Водную фазу промыли эфиром (2 × 10 мл) и упарили в вакууме. Остаток обработали избытком окиси пропилена в водном этаноле (~ 1:7) и выделили 0.53 г аминокислоты (**R**)-**324** (84.0%) {считая на (**R**)-**323**}, 51.6% {считая на (**R,S**)-**321**}. Т. пл.: 190÷195°C (размягчение), 233÷235°C (плавление с разложением). Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P (D_2O , δ , м.д.) были идентичны спектральным данным для рацемической аминокислоты **251a**. Найдено, %: С 47.37, 47.65; Н 5.97, 6.22, Р 15.12, 15.31. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 47.77, Н 6.01, Р 15.40.

$[\alpha]_{546}^{25} +4.1^\circ$ (С 1.0, 6N HCl); $[\alpha]_{546}^{25} +8.2^\circ$ (С 1.0, H_2O).

2) Положительные на нингидрин фракции собрали, используя 0.5N HCl в качестве элюента и упарили. Остаток обработали избытком окиси пропилена в водном этаноле (~ 1:7) и получили 1.7 г (57.4%) (**S**)-**322** {считая на (**R,S**)-**321**}. Т. пл.: 170÷174°C (вспенивание с

последующим отвердением), 221÷224°C (плавление с разложением). Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P (D_2O , δ , м.д.) были идентичны спектральным данным для рацемической аминокислоты (I). Найдено, %: С 43.59, 43.75; Н 6.39, 6.27; Р 13.97, 13.81. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P} \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43.84, Н 6.44, Р 14.13. $[\alpha]^{25}_{546} -4.0^\circ (\text{C } 1.0, 6\text{N HCl})$; $[\alpha]^{25}_{546} -8.3^\circ (\text{C } 1.0, \text{H}_2\text{O})$.

Синтез энантиомеров псевдо- γ -глутамилглицина.

Синтез (*R,S*)-2-(гидроксикарбонил)-этил-3-(*N*-фенилацетил)амино-3-(гидроксикарбонил)-пропилфосфиновой кислоты (**325**).

Раствор 4.6 мл (36 ммоль) фенилацетилхлорида в 5 мл диоксана добавили к раствору 6.9 г (30 ммоль) рацемического псевдо- γ -глутамилпептида **286** в 60 мл водного диоксана (1:1) при 0-2°C, постоянно поддерживая pH раствора в области ~9.5 добавлением 50% раствора КОН и далее реакцию массу перемешивали при комнатной температуре 10-15 час. После подкисления до pH ~ 5 раствор промыли эфиром (2×30 мл) и затем подкислили до pH 1-2. Кислую реакцию массу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), суммарную органическую фазу сушили над сульфатом и упарили. Остаток кристаллизовали из эфира, полученный продукт пригоден для дальнейших превращений. После перекристаллизации из смеси эфир-спирт или эфир-ацетон получили аналитически чистый образец кислоты **325**. Выход составил 8.2 г (79 %), т. пл. 127÷129°C. Найдено, %: С 49.34, 49.33; Н 5.64, 5.61; Р 8.31, 8.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_7\text{P} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 49.18; Н 5.78; Р 8.46. Спектр ^1H NMR (CD_3OD , δ , м.д.): 1.80 (м, 2H); 2.00 (м, 4H); 2.55 (м, 2H); 3.65 (с, 2H); 4.46 (т, 1H), 7.30 (м, 5H). Спектр ^{31}P NMR (CD_3OD , δ , м.д.): 53.4. MS спектр: вычислено для $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_7\text{P} \times 0.5\text{H}_2\text{O} + \text{H} - \text{CO}_2)^+$ 322.3, найдено 322.5.

Ферментативная стадия синтеза и выделение энантиомеров *S*-**326** и *R*-**327** псевдо- γ -глутамилпептида.

К раствору 7.1 г (0.02 моль) (*R,S*)-(N-фенилацетил)амино-защищенного псевдо- γ -глутамилпептида **325** в 70 мл воды при pH 7.5 добавили 3 – 4 г предварительно подготовленной иммобилизованной пенициллинамидазы и образовавшуюся взвесь перемешивали при 20 – 25°C, поддерживая pH раствора в области ~7.5. Контроль за ходом ферментативного гидролиза проводили методом ВЭЖХ по образованию фенилуксусной кислоты, а также методом ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии предварительно обработанной пробы реакционной смеси. После завершения гидролиза 50% исходного количества (*R,S*)-(N-фенилацетил)-псевдо- γ -глутамилпептида **325** фермент отфильтровали, реакцию массу подкислили до pH~5 и промыли эфиром (2 × 40 мл). Водную фазу концентрировали до ~20 мл и охлажденный концентрированный раствор подкислили до pH~2 добавлением 6N HCl и пропустили через колонку катионита (H^+) (3 × 40 см), используя воду в качестве элюента. Сильнокислый элюат с отрицательной реакцией на нингидрин упарили в вакууме, к маслообразному остатку, спектр

ЯМР ^1H и ^{31}P которого соответствовал спектру исходного (R,S)-(N-фенилацетил) псевдо- γ -глутамилпептида **325**, добавили 70 мл 8N HCl и смесь кипятили 11 – 12 часов. Охлажденную реакционную массу промыли эфиром (2×40 мл) и упарили в вакууме. Остаток растворили в водном этаноле и обработали избытком 1,2-пропиленоксида. После перекристаллизации из водного этанола получили 1.7 г (**R**)-2-(гидроксикарбонил)этил-3-амино-3-(гидроксикарбонил)пропилфосфиновой кислоты – (**R**)-псевдо- γ -глутамилпептид **327** (71.0%) {считая на (R,S)-N-фенилацетил псевдо- γ -глутамилпептид **325**}, т. пл. $194\div 195^\circ\text{C}$ (с разл.). Найдено, %: C 34.33, 34.09; H 6.12, 6.08; N 5.86, 5.82. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 33.88; H 6.09, N 5.64. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$) (**R**)-энантиомера были идентичны спектральным данным для рацемата (R,S)-**286**.

$[\alpha]_{546}^{25} - 23.7^\circ$ (C 1.2, 6N HCl); $[\alpha]_{546}^{25} - 13.4^\circ$ (C 1.1, H_2O).

$[\alpha]_{589}^{25} - 20.8^\circ$ (C 1.2, 6N HCl).

Менее кислый элюат с положительной реакцией на нингидрин упарили в вакууме, остаток кристаллизовали из спирта, после перекристаллизации из водного спирта выделили (**S**)-энантиомер 2-(гидроксикарбонил)этил-3-амино-3-(гидроксикарбонил)пропилфосфиновой кислоты – (**S**)-псевдо- γ -глутамилпептид **326**. Выход 1.3 г (54.4%) {считая на (R,S)-N-фенилацетил псевдо- γ -глутамилпептид **325**}. Т. пл. $186\div 187^\circ\text{C}$ (с разл.) Найдено, %: C 33.80, 33.91; H 6.04, 5.99, N 5.89, 5.86. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$: C 33.88; H 6.09, N 5.64. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$) (**S**)-энантиомера были идентичны спектральным данным для рацемата (R,S)-**286**.

$[\alpha]_{546}^{25} + 24.5^\circ$ (C 1.0, 6N HCl); $[\alpha]_{546}^{25} + 13.1^\circ$ (C 1.3, H_2O).

$[\alpha]_{589}^{25} + 20.5^\circ$ (C 1.0, 6N HCl).

Результаты использования пенициллинамидазы на ключевой стадии ферментативного стереоселективного гидролиза для разделения рацемической смеси аминоксифиновых и аминоксифоновых кислот различного строения позволяют рекомендовать данную процедуру для синтеза оптических форм широкого ряда фосфорсодержащих аминоксифиновых и фосфиновых псевдо-пептидов.

Основные результаты и выводы

1. Найдена двойная реакция Арбузова для гипофосфитов.
2. Предложена и реализована новая методология последовательного формирования двух фосфор-углеродных связей путем последовательного присоединения генерированных *in situ* производных трехвалентного фосфора к алкенам по типу реакции Михаэля-Пудовика, а также первоначального присоединения гипофосфита к алкену с последующим взаимодействием образовавшегося фосфонита с соответствующими электрофилами по типу реакции Арбузова, Абрамова, Кабачника-Филдса, Михаэля-Пудовика.
3. Разработан общий метод синтеза циклических фосфиновых кислот и метод синтеза диалкилфосфиновых кислот симметричного и несимметричного строения.
4. Разработан общий метод синтеза ω -галогеналкилфосфорильных соединений и общая процедура синтеза фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот.
5. Обнаружены дегидрогалогенирующие свойства триалкилортоформиатов и разработан новый общий способ получения винилфосфорильных соединений, что позволило предложить общий метод синтеза фосфинотрицина и других фосфорильных аналогов глутаминовой кислоты.
6. Разработаны новые подходы к синтезу фосфорсодержащих аминокарбоновых кислот и новая методология синтеза фосфиновых псевдо-пептидов.
7. Обнаружены, выделены и охарактеризованы N,N' -алкилиденбискарбаматы в качестве стабильных интермедиатов реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.
8. Предложен новый механизм амидного варианта реакции Кабачника-Филдса, включающий стадию образования связи Р-С по типу реакции Арбузова генерированных *in situ* N -(алкилоксикарбонил)иминиевого катиона и Р-ОАс производного трехвалентного фосфора.

9. Показана перспективность амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в органических растворителях, что позволяет в мягких условиях синтезировать ряд *N*-защищенных псевдо- α, α' -дипептидов, труднодоступных другими методами синтеза.
10. Разработаны общие методы синтеза псевдо- γ -глутамилпептидов и псевдо- γ -аминобутаноилпептидов.
11. С использованием ферментативного катализа получен ряд энантиомеров фосфоизостеров аминокислот и пептидов.

Список цитируемой литературы

1. Pauling L. Molecular Architecture and Biological Reactions. // Chem. Eng. News. 1946. V. 24. N10. P. 1375-1377.
2. Кухарь В.П., Солоденко В.А. "Фосфорные аналоги аминокарбоновых кислот."// Успехи химии. 1987. Т. 56. N 9. С. 1504-1532.
3. Maier L."Advances in the chemistry of aminophosphinic acids"// Phosphorus and Sulfur. 1983. V. 14. N 3. P. 295-392.
4. Matthews B.W. Structural basis of the action of thermolysin and related zinc peptidases. // Acc. Chem. Res. 1988. V. 21. P. 333-340.
5. Kukhar V.P., Hudson H.R. Aminophosphonic and aminophosphinic acids. Chemistry and biological activity. 2000. J.Wiley&Sons, Ltd.
6. Collinsova M., Jiracek J. Phosphinic Acid Compounds in Biochemistry, Biology and Medicine. // Current Med. Chem. 2000. V. 7. N 6. P. 629-647.
7. Mucha A. Synthesis and Modifications of Phosphinic Dipeptide Analogues. // Molecules. 2012. V.17. P. 13530-13568.
8. Baylis E.K., Campbell C.D., Dingwall J.G. 1-Aminoalkylphosphonous Acids. Part 1. Isosteres of the Protein Amino Acids. // J. Chem. Soc. Perkin I. 1984. P. 2845-2853.
9. McCleery P.P., Tuck B. Synthesis of 1-Aminoalkylphosphinic Acids. Part 2. An Alkylation Approach. // J. Chem. Soc. Perkin I. 1989. P. 1319-1329.
10. Allen M.C., Fuhrer W., Tuck B., Wade R., Wood J.M. Renin Inhibitors. Synthesis of Transition-State Analogue Inhibitors Containing Phosphorus Acid Derivatives at the Scissile Bond // J. Med. Chem. 1989. V.32. N. 7. P. 1652-1661.
11. Boyd E.A., Corless M., James K., Regan A.C. A Versatile Route to Substituted Phosphinic Acids. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 2933-2936.
12. Boyd E.A., Regan A.C., James K. Synthesis of γ -Keto-substituted Phosphinic Acids from Bis(trimethylsilyl)phosphonite and α,β -Unsaturated Ketones. // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. P. 813-816.
13. Grobelny D., Goli U.B., Galardy R.E. Binding Energetics of Phosphorus-Containing Inhibitors of Thermolysin. // Biochemistry. 1989. V.28. N.12. P. 4948-4951.
14. Olson G.L., Bolin D.R., Bonner M.P., Bos M., Cook C.M., Fry D.C., Graves B.J., Hatada M., Hill D.E., Kahn M., Madison V.S., Rusiecki V.K., Sarabu R., Sepinwall J., Vincent G.P., Voss M.E. Concepts and Progress in the Development of Peptide Mimetics. // J. Med. Chem. 1993. V.36. N. 21. P. 3039-3049.

15. Malachowski W.P., Coward J.K. The Chemistry of Phosphopeptides: Investigations on the Synthesis of Phosphoramidate, Phosphonate, and Phosphinate Analogues of Glutamyl- γ -glutamate. // J. Org. Chem. 1994. V.59. N.25. P. 7625-7634.
16. Yiotakis A., Vassiliou S., Jiracek J., Dive V. Protection of the Hydroxyphosphinyl Function of Phosphinic Dipeptides by Adamantyl. Application to the Solid-Phase Synthesis of Phosphinic Dipeptides. // J. Org. Chem. 1996. V.61.N.19. P. 6601-6605.
17. Georgiadis D., Matziari M., Yiotakis A. A Highly Efficient Method for the Preparation of Phosphinic Psedodipeptidic Blocks Suitably Protected for Solid-Phase Peptide Synthesis. // Tetrahedron. 2001. V.57. P. 3471-3478.
18. Georgiadis D., Dive V., Yiotakis A. Synthesis and Comparative Study on the Reactivity of Peptidyl-Type Phosphinic Esters: Intramolecular Effects in the Alkaline and Acidic Cleavage of Methyl β -Carboxyphosphinates. // J. Org. Chem. 2001. V.66. N.20. P. 6604-6610.
19. Georgiadis D., Matziari M., Vassiliou S., Dive V., Yiotakis A. A Convenient Method to Synthesize Phosphinic Peptides Containing an Aspartyl or Glutamyl Phosphinic Acid. Use of Phenyl Group as the Carboxylic Synthon. // Tetrahedron. 1999. V.55. P. 14635-14648.
20. Matziari M., Georgiadis D., Dive V., Yiotakis A. Convenient Synthesis and Diversification of Dehydroalanyl Phosphinic Peptide Analogues. // Org. Lett. 2001. V.3. N.5. P. 659-662.
21. V. Dive, D. Georgiadis, M. Matziari, A. Makaritis, F. Beau, P. Cuniasse, A. Yiotakis. Phosphinic peptides as zinc metalloproteinase inhibitors. // Cellular and Molecular Life Sciences. 2004. V.61. P.2010–2019.
22. Zeng B., Wong K.K., Pompliano D.L., Reddy S., Tanner M.E. A Phosphinate Inhibitor of the meso-Diaminopimelic Acid-Adding Enzyme (MurE) of Peptidoglycan Biosynthesis. // J. Org. Chem. 1998. V.63. N.26. P. 10081-10086.
23. Chen S., Coward J.K. Investigation on New Strategies for the Facile Synthesis of Polyfunctionalized Phosphinates: Phosphinopeptide Analogues of Glutathionylspermidine. // J. Org. Chem. 1998. V.63. N.3. P. 502-509.
24. Buchardt J., Ferreras M., Krog-Jensen C., Delaisse J.-M., Foged N.T., Meldal M. Phosphinic Peptide Matrix Metalloproteinase-9 Inhibitors by Solid-Phase Synthesis Using a Building Block Approach. // Chem. Eur. J. 1999. V. 5. N. 10. pp. 2877-2884.
25. Chen H., Roques B.P., Fournie-Zaluski M.-C. Design of the First Highly Potent and Selective Aminopeptidase N (EC 3.4.11.2). // Bioorg. & Med. Chem. Lett. 1999. N.9. P. 1511-1516.
26. Kende A.S., Dong H.-Q., Liub X., Ebetino F.H. A useful synthesis of the Phe-Arg phosphinic acid dipeptide isostere. // Tetrahedron Lett. 2002. V.43. P. 4973–4976.
27. Mucha A., Pawelczak M., Hurekb J., Kafarski P. Synthesis and activity of phosphinic tripeptide inhibitors of cathepsin C. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2004. N.14. P. 3111-3116.

28. Coward J.K., Bartley D.M. A Stereoselective Synthesis of Phosphinic Acid Phosphapeptides Corresponding to Glutamyl- γ -glutamate and Incorporation into Potent Inhibitors of Folylpoly- γ -glutamyl Synthetase. // J. Org. Chem. 2005. V.70. N. 17. P. 6757-6774.
29. Matziari M., Nasopoulou M., Yiotakis A. Active Methylene Phosphinic Peptides: A New Diversification Approach. // Org. Lett. 2006. V. 8. N. 11. P. 2317-2319.
30. Liboska R., Picha J., Hanclova I., Budesinsky M., Sanda M., Jiracek J. Synthesis of methionine- and norleucine-derived phosphinopeptides. // Tetrahedron Lett. 2008. V. 49. P. 5629–5631.
31. Yamagishi T., Ichikawa H., Haruki T., Yokomatsu T. Diastereoselective Synthesis of α,β' -Disubstituted Aminomethyl(2-carboxyethyl)phosphinates as Phosphinyl Dipeptide Isosteres. // Org. Lett. 2008. V.10. N.19. P. 4347–4350.
32. Mucha A., Lämmerhofer M., Lindner W., Pawelczak M., Kafarski P. Individual stereoisomers of phosphinic dipeptide inhibitor of leucine aminopeptidase. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2008. V. 18. N5. P.1550-1554.
33. Yiotakis A., Georgiadis D., Matziari M., Makaritis A., Dive V. Phosphinic peptides: Synthetic approaches and biochemical evaluation as Zn-metalloproteases inhibitors. // Curr. Org. Chem. 2004. V.8. P. 1135-1158.
34. Chen H., Noble F., Mothe A., Meudal H., Coric P., Danascimento S., Roques B.P., George P., Fournie-Zaluski M.-C. Phosphinic Derivatives as New Enkephalin-Degrading Enzyme Inhibitors: Synthesis, Biological Properties, and Antinociceptive Activities. // J. Med. Chem. 2000. V.43. N. 7. P. 1398-1408.
35. Vassiliou S., Mucha A., Cuniasse P., Georgiadis D., Lucet-Levannier K., Beau F., Kannan R., Gillian Murphy, Knäuper V., Rio M.-C., Basset P., Yiotakis A., Dive V.. Phosphinic Pseudo-Tripeptides as Potent Inhibitors of Matrix Metalloproteinases: □ A Structure–Activity Study. // J. Med. Chem. 1999. V.42. N. 7. P. 2610–2620.
36. Grembecka J., Mucha A., Cierpicki T., Kafarski P. The Most Potent Organophosphorus Inhibitors of Leucine Aminopeptidase. Structure-Based Design, Chemistry, and Activity. // J. Med. Chem. 2003. V.46. P. 2641–2655.
37. Stetter H., Kuhlmann H. Eine einfache Herstellung von α -Alkylacrylsaure-estern. // Synthesis. 1979. P.29-30.
38. Matziari M., Bauer K., Dive V., Yiotakis A. Synthesis of the phosphinic analogue of thyrotropin releasing hormone. // J. Org. Chem. 2008. V. 73. P. 8591-8593.
39. Amri H., Rambaud M., Villiers J. // Tetrahedron Lett. 1989. N 30. P. 7381-7382.
40. Georgiadis D., Cuniasse P., Cotton J., Yiotakis A., Dive V. Structural determinants of RXPA380, a potent and highly selective inhibitor of the angiotensin-converting enzyme C-domain. // Biochemistry 2004. V. 43. P. 8048–8054.

41. Dorff P.H., Chu G., Goldstein S.W., Morgan B.P. Solid phase synthesis of phosphinopeptoids as transition state analog inhibitors. *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 3375-3378.
42. Buchardt J., Meldal M. Novel Methodology for the Solid-Phase Synthesis of Phosphinic Peptides. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 2000. N.19. P. 3306-3310.
43. Buchardt J., Ferreras M., Krog-Jensen C., Delaissé J.-M., Foged N. T., Meldal M. Phosphinic Peptide Matrix Metalloproteinase-9 Inhibitors by Solid-Phase Synthesis Using a Building Block Approach. // *Chem. Eur. J.* 1999. V.5. N.10. P. 2877-2884.
44. Yiotakis A., Vassiliou S., Jiráček J., Dive V. Protection of the Hydroxyphosphinyl Function of Phosphinic Dipeptides by Adamantyl. Application to the Solid-Phase Synthesis of Phosphinic Peptides. // *J. Org. Chem.* 1996. V.61. N.19. P. 6601-6605.
45. Nasopoulou M., Georgiadis D., Matziari M., Dive V., Yiotakis A. A Versatile Annulation Protocol toward Novel Constrained Phosphinic Peptidomimetics. // *J. Org. Chem.* 2007. V.72. N. 19. P. 7222-7228.
46. Vassiliou S., Mucha A., Cuniasse P., Georgiadis D., Lucet-Levannier K., Beau F., Kannan R., Murphy G., Knäuper V., Rio M.-C., Basset P., Yiotakis A., Dive V. Phosphinic Pseudo-Tripeptides as Potent Inhibitors of Matrix Metalloproteinases: □ A Structure–Activity Study. // *J. Med. Chem.* 1999. V.42. N.14. P. 2610-2620.
47. Bhowmick M., Sappidi R.R.; Fields G.B.; Lepore S.D. Efficient synthesis of Fmoc-protected phosphinic pseudodipeptides: Building blocks for the synthesis of matrix metalloproteinase inhibitors. // *Biopolymers.* 2011. V. 96. P.1–3.
48. Nasopoulou, M.; Matziari, M.; Dive, V.; Yiotakis, A. Chemoselective protection of solid-phase compatible Fmoc-phosphinic building blocks. // *J. Org. Chem.* 2006. V. 71. P. 9525–9527.
49. Parsons W.H., Patchett A.A., Bull H.G., Schoen W.R., Taub D., Davidson J., Combs P.L., Springer J.P., Gadebusch H., Weissberger B., et al. Phosphinic acid inhibitors of D-alanyl-D-alanine ligase. // *J. Med. Chem.* 1988. V. 31. P. 1772–1778.
50. Gurulingappa H., Buckhaults P., Kumar S.K., Kinzler K.W., Vogelstein B., Khan S.R. Design, synthesis and evaluation of new RDP inhibitors. // *Tetrahedron Lett.* 2003. V. 44. P. 1871–1873.
51. Gurulingappa H., Buckhaults P., Kinzler K.W., Vogelstein B., Khan S.R. Synthesis and evaluation of aminophosphinic acid derivatives as inhibitors of renal dipeptidase. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. P. 3531–3533.
52. Matziari M., Nasopoulou M., Yiotakis A. Active methylene phosphinic peptides: A new diversification approach. // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 2317–2319.
53. Makaritis A., Georgiadis D., Dive V., Yiotakis A. Diastereoselective solution and multipin-based combinatorial array synthesis of a novel class of potent phosphinic metalloprotease inhibitors. // *Chem. Eur. J.* 2003. V. 9. P. 2079–2094.

54. Liu, X., Hu X.E., Tian X., Mazur A., Ebetino F.H. Enantioselective synthesis of phosphinyl peptidomimetics via an asymmetric Michael reaction of phosphinic acids with acrylate derivatives. // *J. Organomet. Chem.* 2002. V. 646. P. 212–222.
55. Yamagishi T., Ichikawa H., Haruki T., Yokomatsu T. Diastereoselective synthesis of α,β' -disubstituted aminomethyl(2-carboxyethyl)phosphinates as phosphinyl dipeptide isosteres. // *Org. Lett.* 2008. V. 10. P. 4347–4350.
56. Yamagishi T., Tashiro N., Yokomatsu T. Diastereoselective synthesis of the Leu-Pro type phosphinyl dipeptide isostere. // *J. Org. Chem.* 2011. V. 76. P. 5472–5476.
57. Monbrun J., Dayde B., Cristau H.-J., Volle J.-N., Virieux D., Pirat J.-L. Diastereoselective Michael addition of 2H-2-oxo-1,4,2-oxazaphosphinanes to olefins. *Tetrahedron*. 2011. V. 67. P. 540–545.
58. Lämmerhofer M., Hebenstreit D., Gavioli E., Lindner W., Mucha A., Kafarski P., Wieczorek P. High-performance liquid chromatographic enantiomer separation and determination of absolute configurations of phosphinic acid analogues of dipeptides and their α -aminophosphinic acid precursors. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003. V. 14. P. 2557–2565.
59. Preinerstorfer B., Lubda D., Mucha A., Kafarski P., Lindner W., Lämmerhofer M. Stereoselective separations of chiral phosphinic acid pseudodipeptides by CEC using silica monoliths modified with an anion-exchange-type chiral selector. // *Electrophoresis*. 2006. V. 27. P. 4312–4320.
60. Mucha A., Lämmerhofer M., Lindner W., Pawelczak M., Kafarski P. Individual stereoisomers of phosphinic dipeptide inhibitor of leucine aminopeptidase. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18. P. 1550–1554.
61. Foersterova M., Svobodova I., Lubal P., Taborsky P., Kotek J., Hermann P., Lukes I. Thermodynamic study of lanthanide (III) complexes with bifunctional monophosphinic acid analogues of H4dota and comparative kinetic study of yttrium (III) complexes. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2007. P. 535–549.
62. Notni J., Hermann P., Havlickova J., Kotek J., Kubicek V., Plutnar J., Loktionova N., Riss P.J., Roesch F., Lukes I. A triazacyclononane-based bifunctional phosphinate ligand for the preparation of multimeric ^{68}Ga tracers for positron emission tomography. *Chem. Eur. J.* 2010. V. 16. P. 7174–7185.
63. Foersterova M., Petrik M., Laznickova A., Laznicek M., Hermann P., Lukes I., Melichar F. Complexation and biodistribution study of ^{111}In and ^{90}Y complexes of bifunctional phosphinic acid analogs of H4dota. // *Appl. Radiat. Isotopes*. 2009. V. 67. P. 21–29.
64. Lacerda S., Marques F., Campello P., Gano L., Kubicek V., Hermann P., Santos I. Chemical, radiochemical and biological studies of Sm and Ho complexes of H4dota analogues containing

- one methylphosphonic/phosphinic acid pendant arm. // *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 2010. V. 53. P. 36–43.
65. Notni, J., Simecek, J., Hermann, P., Wester H.-J. TRAP, a powerful and versatile framework for gallium-68 radiopharmaceuticals. // *Chem. Eur. J.* 2011. V. 17. P. 14718–14722.
 66. Matziari M., Yiotakis A. Shortcut to Fmoc-Protected Phosphinic Pseudodipeptidic Blocks. // *Org. Lett.* 2005. V. 7. N. 18. P. 4049-4052.
 67. Chen S., Coward J.K. A General Method for the Synthesis of N-Protected α -Aminoalkylphosphinic Acids. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37. N.25. P. 4335-4338.
 68. Valiaeva N., Bartley D., Konno T., Coward J.K. Phosphinic Acid Pseudopeptides Analogous to Glutamyl- γ -glutamate: Synthesis and Coupling to Pteroyl Azides Leads to Potent Inhibitors of Folylpoly- γ -glutamate Synthetase. // *J. Org. Chem.* 2001. V.66. N. 15. P. 5146-5154.
 69. Mucha A., Kafarski P., Berlicki Ł. Remarkable potential of the α -amino phosphonate / phosphinate structural motif in medicinal chemistry. // *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. P. 5955–5980.
 70. Collingridge G.L., Lester R.A. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. // *Pharmacol. Rev.* 1989. V.40. P.143-210.
 71. Special Issue on Alzheimer's Disease. // *J. Med. Chem.* 2012. V.55., Issue 21. P.8977-9362.
 72. Watkins J.C., Jones A.W. GB 2157 685B, Oct. 30, 1985, National Research Development Corporation.
 73. Watkins J.C. The synthesis of some acidic amino acids possessing neuropharmacological activity. // *J. Med. Chem.* 1962. V.5. P.1187-1199.
 74. Chambers J., Isbell A.F. A new synthesis of amino phosphonic acids. // *J. Org. Chem.* 1964. V.29. P.832-836.
 75. Matoba K., Yonemoto H., Fukui M., Yamazaki T. Structural Modification of Bioactive Compounds. II. Synthesis of Aminophosphonic Acids. // *Chem. Pharm. Bull.* 1984. V.32. N10. P.3918-3925.
 76. Johnson R.L., Koerner J.F. Excitatory amino acid neurotransmission. // *J. Med. Chem.* 1988. V.31. P.2057-2066.
 77. Evans R.H., Francis A.A., Jones A.W., Smith D.A.S., Watkins J.S. The effects of a series of ω -phosphonic α -carboxylic amino acids on electrically evoked and excitant amino acid-induced responses in isolated spinal cord preparations. // *Br. J. Pharm.* 1982. V.75. P.65-75.
 78. Watkins J.C., Olverman H.J. Agonists and antagonists for excitatory amino acid receptors. // *Trends Neurosci.* 1987. V.10. P.263-272.

79. Benveniste M., Mayer M.L. Structure-activity analysis of binding kinetics for NMDA receptor competitive antagonists: the influence of conformational restriction. // Br. J. Pharm. 1991. V.104. P. 207-221.
80. Kosolapoff G.M. Isomerization of Alkyl Phosphites. VII. Some Derivatives of 2-Bromoethane Phosphonic Acid. // J. Am. Chem. Soc. 1948. V.70. P. 1971-1972.
81. Kosolapoff G.M. Isomerization of Tri-alkyl Phosphites. II. Reaction between Triethyl Phosphite and Trimethylene Bromide. // J. Am. Chem. Soc. 1944. V.66. P. 1511-1512.
82. Пудовик А.Н., Муратова А.А., Савельева В.А. // ЖОХ. 1964. Т. 34. Вып. 8. С. 2582.
83. Ornstein P. Improved synthesis of 2-amino-5-phosphonovaleric acid. // Org. Prep. Proc. Int. 1988. V. 20. P. 371.
84. Рагулин В.В., Григорьев В.В., Цветков Е.Н. Способ получения о-галогеналкилфосфонатов. // Авт.св. СССР (1986)/Патент РФ 1410489. Б.И. 1990. N. 34. РЖХим. 1991. 3Н169П.
85. Bigge C.F., Drummond J.T., Johnson G., Malone T., Probert A.W., Jr., Marcoux F.W., Coughenour L.L., Brahce L.G. Exploration of phenyl-spaced 2-amino-(5-9)-phosphonoalkanoic acids as competitive N-methyl-D-aspartic acid antagonists. // J. Med. Chem. 1989. V.32. P.1580-1590.
86. Рагулин В.В., Григорьев В.В., Неманова В.А., Цветков Е.Н. Фосфорсодержащие аминокислоты. Сообщение III. Соединения с о-ксилиленовым фрагментом. // Хим.-фарм. журн. 1991. N 3. С. 50-52.
87. Bigge C.F., Hays S.J., Novak P.M., Drummond J.T., Johnson G., Bobovski T.P. New preparations of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, 4-(3-phosphonopropyl)-2-piperazinecarboxylic acid (CPP) // Tetrahedron Lett. 1989. V.30. P.5193-5196.
88. Hays S.J., Bigge C.F., Novak P.M., Drummond J.T., Bobovski T.P., Rice M.J., Johnson G., Brahce L.G., Coughenour L.L. New and versatile approaches to the synthesis of CPP-related competitive NMDA antagonists. Preliminary structure-activity relationships and pharmacological evaluation. // J. Med. Chem. 1992. V.35. P.1371-1384.
89. Aebischer B., Frey P., Haerter H.-P., Herrling P.L., Mueller W., Olverman H.J., Watkins J.C. Synthesis and NMDA antagonistic properties of the enantiomers of 4-(3-phosphonopropyl)piperazine-2-carboxylic acid (CPP) and of the unsaturated analogue (*E*)-4-(3-phosphonoprop-2-enyl)piperazine-2-carboxylic acid (CPP-ene). // Helvetica Chimica Acta. 1989. V.72. P.1043-1051.
90. Bigge C.F., Johnson G., Ortwine D.F., Drummond J.T., Retz D.M., Brahce L.G., Coughenour L.L., Marcoux F.W., Probert A.W., Jr. Exploration of N-phosphonoalkyl-, N-phosphonoalkenyl-,

- and N-(phosphonoalkyl)phenyl-spaced α -amino acids as competitive N-methyl-D-aspartic acid antagonists. // *J. Med. Chem.* 1992. V.35. P.1371-1384.
91. Hutchison A. J.; Shaw K. R.; Schneider J. A. E.P. 0203891A2.
 92. Lehmann J., Hutchison A.J., McPherson S.E., Mondadori C., Schmutz M., Sinton C.M., Tsai C., Murphy D.E., Steel D.J., Williams M., et al. CGS 19755 a selective and competitive N-methyl-D-aspartate-type excitatory amino acid receptor antagonist. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988. V.246. P.65-75.
 93. Hutchison A.J., Williams M., Angst C., De Jesus R., Blanchard L., Jackson R.H., Wilusz E.J., Murphy D.E., Bernard P.S., Schneider J., Campbell T., Guida W., Sills M.A. 4-(Phosphonoalkyl)- and 4-(phosphonoalkenyl)-2-piperidinecarboxylic acids: synthesis, activity at N-methyl-D-aspartic acid receptors and anticonvulsant activity. // *J. Med. Chem.* 1989. V.32. P.2171-2178.
 94. Ornstein P.L., Schaus J.M., Chambers J.W., Huser D.L., Leander J.D., Wong D.T., Paschal J.W., Jones N.D., Deeter J.B. Synthesis and pharmacology of a series of 3- and 4-(phosphonoalkyl)pyridine- and -piperidine-2-carboxylic acids. Potent N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. // *J. Med. Chem.* 1989. V.32. P.827-833.
 95. France C.P., Woods J.H., Ornstein P. The competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist CGS 19755 attenuates the rate-decreasing effects of NMDA in rhesus monkeys without producing ketamine-like discriminative stimulus effects. // *Eur J Pharmacol.* 1989. V.159. P.133-139.
 96. Crooks S.L., Robinson M.B., Koerner J.F., Johnson R.L. Cyclic analogues of 2-amino-4-phosphonobutanoic acid (APB) and their inhibition of hippocampal excitatory transmission and displacement of [^3H]APB binding. // *J. Med. Chem.* 1986. V.29. P.1988-1995.
 97. Harvey R.G. Reactions of triethyl phosphite with activated olefins. // *Tetrahedron.* 1966. V.22. P.2561-2573.
 98. Allan R.D., Hanrahan J.R., Hambley T.W., Johnston G.A.R., Mewett K.N., Mitrovic A.D. Synthesis and activity of a potent N-methyl-D-aspartic acid agonist, trans-1-aminocyclobutane-1,3-dicarboxylic acid, and related phosphonic and carboxylic acids. // *J. Med. Chem.* 1990. V.33. P.2905-2915.
 99. Kroona H.B., Peterson N.L., Koerner J.F., Johnson R.L. Synthesis of the 2-amino-4-phosphonobutanoic acid analogs (E)- and (Z)-2-amino-2,3-methano-4-phosphonobutanoic acid and their evaluation as inhibitors of hippocampal excitatory neurotransmission. // *J. Med. Chem.* 1991. V.34. P.1692-1699.
 100. Fagg G.E., Olpe H.-R., Pozza M.F., Baud J., Steinmann M., Schmutz M., Portet C., Baumann P., Thedinga K., Bittiger H., Allgeier H., Heckendorn R., Angst C., Brundish D., Dingwall J.G.

- CGP 37849 and CGP 39551: novel and potent competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists with oral activity. // *Br. J. Pharmacol.* 1990. V.99. P.791-797.
101. Maj J., RogóZ Z., Skuza G., Sowińska H. The effect of CGP 37849 and CGP 39551, competitive NMDA receptor antagonists, in the forced swimming test. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1992. V.44. P.337-346.
 102. Рожко Л.Ф., Рагулин В.В. Фосфорсодержащие аминокарбоновые кислоты. XII. Синтез ненасыщенных аналогов. // *ЖОХ.* 1999. Т.69, вып.7. С. 1129-1133.
 103. Whitten J.P., Baron B.M., Muench D., Miller F., White H.S., McDonald I.A. (R)-4-Oxo-5-phosphononorvaline: a new competitive glutamate antagonist at the NMDA receptor complex. // *J. Med. Chem.* 1990. V.33. P.2961-2963.
 104. Whitten J.P., Muench D., Cube R.V., Nyce P.L., Baron B.M., McDonald I.A. Synthesis of 3(S)-phosphonoacetyl-2(R)-piperidinecarboxylic acid, a conformationally-restricted glutamate antagonist. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters.* 1991. V.1. P.441-444.
 105. Claesson A., Swahn B.-M., Edvinsson K.M., Molin H, Sandberg M. Competitive NMDA antagonist that base their activity on a unique conformational effect. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters.* 1992. V.2. P.1247-1250.
 106. Bigge C.F., Wu J.-P., Malone T.C., Taylor C.P., Vartanian M.G. Synthesis and anticonvulsant activity of the (+) and (–)-enantiomers of 1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-phosphonoethyl)-3-isoquinolinecarboxylic acid, a competitive NMDA antagonist. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters.* 1993. V.3. P. 39–42.
 107. Hamilton G.S., Huang Z., Patch R.J., Narayanan B.A., Ferkany J.W. Enzymatic asymmetric synthesis of (2R,4R,5S)-2-amino-4,5-(1,2-cyclohexyl)-7-phosphonoheptanoic acid, a potent, selective and competitive NMDA antagonist. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters.* 1993. V.3. P. 27-32.
 108. Ferkany J.W., Hamilton G.S., Patch R.J., Huang Z., Borosky S.A., Bednar D.L., Jones B.E., Zubrowski R., Willetts J., Karbon E.W. Pharmacological profile of NPC 17742 [2R,4R,5S-(2-amino-4,5-(1,2-cyclohexyl)-7-phosphonoheptanoic acid)], a potent, selective and competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. V.264. P.256-264.
 109. Hurn D.P., Traystman J.R. Use of specific ACPA derivative (NPC-17742) for the treatment of ischemia. WO 1996 040155 A1.
 110. Hamilton G.S., Huang Z., Yang X.J., Patch R.J., Narayanan B.A., Ferkany J.W. Asymmetric synthesis of a potent and selective competitive NMDA antagonist. // *J. Org. Chem.* 1993. V.58. P.7263–7270.
 111. Ornstein P.L., Arnold M.B., Argenstein N.K., Schoepp D.D., Leander J.D., Klimkowski V.J., Zimmerman D.M. The discovery and characterization of competitive NMDA antagonists as

- therapeutic agents. 201st National ACS Meeting. Atlanta, GA. 1991. Med. Chem. Division Abstract N.6.
112. Borowicz K.K., Gasior M., Kleinrok Z., Czuczwar S.J. Competitive NMDA-receptor antagonists, LY 235959 and LY 233053, enhance the protective efficacy of various antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. // *Epilepsia*. 1996. V.37. P.618-624.
 113. Davis A.M., Inturrisi C.E. Attenuation of hyperalgesia by LY235959, a competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. // *Brain Res*. 2001. V.894. P.150-153.
 114. Allen R.M., Uban K.A., Atwood E.M., Albeck D.S., Yamamoto D.J. Continuous intracerebroventricular infusion of the competitive NMDA receptor antagonist, LY235959, facilitates escalation of cocaine self-administration and increases break point for cocaine in Sprague-Dawley rats. // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2007. V.88. P.82-88.
 115. Urwyler S., Laurie D., Lowe D.A., Meier C.L., Müller W. Biphenyl-derivatives of 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid, a novel class of potent competitive N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists. I. Pharmacological characterization in vitro. // *Neuropharmacology*. 1996. V.35. P.643-654.
 116. Urwyler S., Campbell E., Fricker G., Jenner P., Lemaire M., McAllister K.H., Neijt H.C., Park C.K., Perkins M., Rudin M., Sauter A., Smith L., Wiederhold K.-H., Müller W. Biphenyl-derivatives of 2-amino-7-phosphono-heptanoic acid, a novel class of potent competitive N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists. II. Pharmacological characterization in vivo. // *Neuropharmacology*. 1996. V.35. P. 655-669.
 117. Müller W., Lowe D.A., Neijt H., Urwyler S., Herrling P.L., Blaser D., Seebach D. Synthesis and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Antagonist Properties of the Enantiomers of α -Amino-5-(phosphonomethyl)[1,1'-biphenyl]-3-propanoic Acid. Use of a New Chiral Glycine Derivative. // *Helvetica Chimica Acta*. 1992. V.75. P. 855-864.
 118. Baudy R.B., Greenblatt L.P., Jirkovsky I.L., Conklin M., Russo R.J., Bramlett D.R., Emrey T.A., Simmonds J.T., Kowal D.M. Potent quinoxaline-spaced phosphono .alpha.-amino acids of the AP-6 type as competitive NMDA antagonists: synthesis and biological evaluation. // *J. Med. Chem*. 1993. V.36. P. 331-342.
 119. Watkins J.C., Krogsgaard-Larsen P., Honore T. Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists // *Trends Pharmacol. Sci*. 1990. V.11. P. 25-33.
 120. Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. // *Neuropharmacology*. 1999. V.38. P. 1431-1476.

121. Gasparini F., Inderbitzin W., Francotte E., Lecis G., Richert P., Dragic Z., Kuhn R., Flor P.J. (+)-4-Phosphonophenylglycine (PPG), a new group III selective metabotropic glutamate receptor agonist. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*. 2000. V.10. P. 1241-1244.
122. Conway S.J., Miller J.C., Howson P.A., Clark B.P., Jane D.E.. Synthesis of phenylglycine derivatives as potent and selective antagonists of group III metabotropic glutamate receptors. *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*. 2001. V.11. P. 777-780.
123. Flor P.J., Battaglia G., Nicoletti F., Gasparini F., Bruno V. Neuroprotective activity of metabotropic glutamate receptor ligands. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002. V.513. P. 197-223.
124. Ma D., Tian H. Stereoselective synthesis of (S)-MPPG, (S)-MTPG and (S)-(+)- α M4CPG from (R)-4-hydroxyphenylglycine. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1997. P. 3493-3496.
125. Ma D., Tian H., Zou G. Asymmetric Strecker-Type Reaction of α -Aryl Ketones. Synthesis of (S)- α M4CPG, (S)-MPPG, (S)-AIDA, and (S)-APICA, the Antagonists of Metabotropic Glutamate Receptors. // *J. Org. Chem.* 1999. V.64. P. 120-125.
126. Seebach D, Sting A.R., Hoffmann M. Self-Regeneration of Stereocenters (SRS)—Applications, Limitations, and Abandonment of a Synthetic Principle. // *Angewandte Chemie Int. Ed.* 1996. P. 2708–2748.
127. Baker S.R., Goldsworthy J., Harden R.C., Salhoff C.R., D. Schoepp D.D. Enzymatic resolution and pharmacological activity of the enantiomers of 3,5-dihydroxyphenylglycine, a metabotropic glutamate receptor agonist. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*. 1995. V. 5. P. 223-228.
128. Рожко Л.Ф., Рагулин В.В. α -Гидрокси- α -аминофосфиновые кислоты. I. Синтез нового аналога фенилглицина и его энантиомеров. // *Ж. общ. химии*. 2005. Т. 75. N.4. С. 571-574.
129. Amori L., Costantino G., Marinozzi M., Pellicciari R., Gasparini F., Flor P.J., Kuhn R., Vranesic I. Synthesis, molecular modeling and preliminary biological evaluation of 1-amino-3-phosphono-3-cyclopentene-1-carboxylic acid and 1-amino-3-phosphono-2-cyclopentene-1-carboxylic acid, two novel agonists of metabotropic glutamate receptors of group III. // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*. 2000. V.10. P.1447-1450.
130. Grueter B.A., Winder D.G. Metabotropic Glutamate Receptors (mGluRs): Functions. // *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009. P. 795–800.
131. Jane D.E., Pittaway K., Sunter D.C., Thomas N.K., Tse H.-W. Phosphono Substituted Amino Acids as Selective Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists.// *Phosphorus & Sulfur & Silicon*. 1996. V. 109-110. P. 313-316.
132. Baker D.A., Xi Z.X., Shen H., Swanson C.J., Kalivas P.W. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. // *J. Neurosci.* 2002. V.22. P.9134-9141.
133. Donnelly J.A., Murphy J.J. The Fries rearrangement of ortho-halogenophenyl acetates. // *J. Chem. Soc. C*. 1970. P.2596-2598.

134. Suri J.T., Steiner D.D., Barbas C.F. Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Metabotropic Glutamate Receptor Ligands// *Org. Lett.* 2005. V.7. P.3885-3888.
135. Natalini B., Marinozzi M., Bade K., Sardella R., Thomsen C., Pellicciari R. Preparative resolution of 1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid (AIDA) by chiral ligand-exchange chromatography. // *Chirality*. 2004. V.16. P.314-317.
136. Zhou F., Yao H.H., Wu J.Y., Yang Y.J., Ding J.H., Zhang J., Hu G. Activation of Group II/III metabotropic glutamate receptors attenuates LPS-induced astroglial neurotoxicity via promoting glutamate uptake. // *J. Neurosci. Res.* 2006. V.84. P.268-277.
137. Wang Y., Song J.H., Denisova J.V., Park W.M., Fontes J.D., Belousov A.B. Neuronal gap junction coupling is regulated by glutamate and plays critical role in cell death during neuronal injury. // *J. Neurosci.* 2012. V.32. P.713-725.
138. Smith Y., Wichmann T., Factor S.A., DeLong M.R. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. // *Neuropsychopharmacology*. 2012. V.37. P.213-246.
139. Crofts P.C. "Phosphinic acids and derivatives" in "Organic phosphorus compounds" Ed. Kosolapoff G.M., Maier L. N-Y. Wiley. 1973. V.6. P.1-209.
140. Пурделла Д., Вылчану Р. "Химия органических соединений фосфора". М. Химия. 1972. С.752.
141. Арбузов Б.А. "Реакции и методы исследования органических соединений". кн.3. М. 1954 г.
142. Gobel R., Richter F., Weichmann "Synthesis and Reactivity of Methylene Bridged Diphosphoryl Compounds" H. // *Phosphorus and Sulfur*. 1992. V.73, N1-4. P.67-80.
143. Прищенко А.А. Ливанцов М.В. Петросян В.С. "Взаимодействие хлорзамещенных метилфосфинов с этоксиметилдиэтиламином" // *ЖОХ*. 1991. Т. 61. N 5. С. 1260-1261.
144. Neidlein P., Meffert P. "Synthesis of New Heterocuclices Starting from Dicyanoacetates" // *Heterocycles*. 1995. V.40. N1. P.159-173.
145. Walker D.M., McDonald J.F., Franz J.E., Logusch E.W. "Design and Synthesis of γ -Oxygenated Phosphinothricins as Inhibitors of Glutamine Synthetase" // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1990. N.3. P.659-665.
146. Maier L. "Advances in the chemistry of aminophosphinic acids" // *Phosphorus and Sulfur*. 1983. V.14. N.3. P.295-392.
147. Кухарь В.П., Солоденко В.А. "Фосфорные аналоги аминокарбоновых кислот" // *Успехи химии*. 1987. Т.56. N.9. С.1504-1532.
148. Губницкая Е.С., Пресыпкина Л.П., Самарай Л.И. " β -Аминофосфонаты и β -аминофосфинаты, синтез и свойства" // *Успехи химии*. 1990. Т. 59. N. 8. С. 1386-1404.

149. Collins D.J., Drygala P.F., Swan J.M. Organophosphorus compounds. XVI. Synthesis of some novel 2,3-dihydro-1H-1,2-benzazaphosphole-2-oxides and -sulphides. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V.23. N.10. P. 1117-1120.
150. Popoff I.C., Huber L.K., Block B.P., Morton P.D., Riordan R.P. " α -Aminophosphinic Acids and α -Aminophosphine Oxides. I. Alkyl- α -aminoalkylphosphinic Acids, α -Aminoalkyl(aryl)phosphinic Acids, and α -Aminoalkyl(diaryl)phosphine Oxides". // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. N. 10. P. 2898-2900.
151. Campbell M.M., Carruthers S.N. Synthesis of α -Aminophosphonic and α -Aminophosphinic Acids and Derived Dipeptides from 4-Acetoxyazetidin-2-ones. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980. V.730. N.15. P.730-731.
152. Bennett S.N.L., Hall R.G. New Synthesis of Arylphosphinic Acids from the Reaction of Ethyl Diethoxymethylphosphinate with Aryl Bromides and Phenols". // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.* 1995. N.9. P.1145-1151.
153. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Карев В.Н. "Перегруппировка Арбузова с 1-галагенадамантанами" // *ЖОХ.* 1990. Т. 60. N 6. С. 1428-1429.
154. Lei H.J., Stoakes M.S., Herath K.P.B., Lee J.H., Schwabacher A.W. "Efficient Synthesis of a Phosphinate bis-Amino Acid and Its Use in the Construction of Amphiphilic Peptides" // *J. Org. Chem.* 1994. V. 59. N 15. P. 4206-4210.
155. Полежаева Н.А., Логинов И.В., Галкин В.И., Овечкина Е.В., Сахибуллина В.Г., Черкасов Р.А. Кинетика и механизм реакции триалкилфосфитов с мукохлорной кислотой. Необычный вариант реакции Арбузова" // *ЖОХ.* 1996. Т.66. N.5. С. 798-803.
156. Niedermann P.H., Eckes H.L., Meier H. Reactions of Benzothiete with Phosphorus Nucleophiles - a Novel Type of Arbuzov rearrangement" // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. N. 2. P. 155-158.
157. Сентемов В.В., Красильников Е.А., Бердник И.В. "О механизме катализа реакции Арбузова комплексными соединениями переходных металлов. IV. Влияние природы производных Р(III) на протекание металлокомплексного катализа реакции Арбузова". // *ЖОХ.* 1990. Т.60. N. 1. С. 58-61.
158. Сентемов В.В., Красильников Е.А., Бердник И.В. "О механизме катализа реакции Арбузова комплексными соединениями переходных металлов. V. Роль комплексов Ni^0 $[R_nP(OR')_{3-n}]_4$ в катализе реакции арилгалогенидов с производными кислот Р(III)". // *ЖОХ.* 1990. Т.60. N. 5. С. 1040-1042.
159. Тришин Ю.Г., Бурангулова Р.Н., Коновалова И.В., Бурнаева Л.А., Акимова Г.С., Чистоклетов В.Н., Пудовик А.Н. Реакции диалкиловых эфиров алкинилфосфонистых кислот с бромацетоном и α -бромацетофеноном. // *ДАН СССР.* 1989. Т. 304. N3. С.625-629.

160. Juge S., Genet J.P. Asymmetric synthesis of phosphinates, phosphine oxides and phosphines by Michaelis-Arbusov rearrangement of chiral oxazaphospholidine. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. N 21. P.2783-2786.
161. Duggan M.E., Karanevsky D.C. "Preparation of optically active 2-aminoalkylphosphinic and phosphonic acids" // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. N 29. P. 2935.
162. Юделеви́ч В.И., Соколов Л.Б., Ионин Б.И. Гипофосфиты и их реакционная способность. // *Успехи химии.* 1980. Т. 49. N 1. С.92-117.
163. Никоноров К.В., Гурылев Э.А., Фахрисламова Ф.Ф. О взаимодействии гипофосфористой кислоты с хлоралем. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* 1966. N 6. С. 1095.
164. Buckler S.A., Wystrach V.P. Reactions of Phosphine with Aliphatic Aldehydes. // *JACS.* 1961. V. 83. N 1. P. 168-173.
165. Федорова Г.К., Ананьева Л.Г., Фещенко Н.Г. Взаимодействие гипофосфористой кислоты и ее солей с дифенацилфосфиновой кислотой и ее метиловым эфиром. // *ЖОХ.* 1989. Т.59. N 3. С.717-718.
166. Приходько Ю.В., Скобун А.С., Ростовская М.Ф., Высоцкий В.И. Реакция 1,4-дикетонов с фосфорноватистой кислотой. // *ЖОХ.* 1991. Т.61. N 5. С.1263-1264.
167. Зябликова Т.А., Магдеев И.М., Шермергорн И.М. "О реакции фосфорноватистой кислоты с альдегидом" // *Изв. АН СССР, сер. хим.* 1968. N 2. С. 397-398.
168. Иванов Б.Е., Карпова Т.И. "Синтез и свойства α -оксиметилфосфиновой кислоты и диметилфосфиновой кислоты" // *Изв. АН СССР, сер. хим.* 1964. N 7. С. 1230-1233.
169. Магдеева Р.К., Борунова Е.Б., Самхарадзе Л.О., Васянина Л.К., Долидзе А.В., Нифантьев Э.Е. "Синтетическое использование циклопентилфосфонистых кислот" // *ЖОХ.* 1996. Т. 66. N 7. С.1115-1121.
170. Белых, Ионин Б.И. "Синтез и антифунгальная активность (1,2-пропадиенил)(1-окси-1-фенилметил)-фосфиновых кислот" // *Химия и применение элементоорганических соединений.* ЛТИ. Л., 1990. С.81-86; *РЖХим* 1991, 11Ж408.
171. Абрамов В.С., Барабанов В.И. "О взаимодействии фосфинистых кислот с альдегидами и кетонами. XXVII. Эфиры этил- α -оксинитро(фтор)бензилфосфиновых и этил(метил)- α -окси- α -диэтоксифосфонэтилфосфиновых кислот" // *ЖОХ.* 1966. Т. 36. N 9. С. 1830-1834.
172. Patel D.V., Reillyganvin K., Ryono D.E., Free E.W., Rogers W.L., Smith S.A., Deforrest J.M., Oehl R.S., Petrillo T.W. Alpha-Hydroxy Phosphinil-Based Inhibitors off Human Renin" // *J. Med. Chem.* 1995. V. 38. N 22. P. 4557-4569.
173. Газизов М.Б., Хайруллин Р.А., Москва В.В. "Реакции хлоридов Р(III) с карбонильными соединениями" // *Успехи химии.* 1990. Т. 59. N 3. С. 431-456.

174. Ливанцов М.В., Прищенко А.А., Луценко И.Ф. "Взаимодействие фосфорноватистой кислоты с триалкилалкилортоформиатами" // ЖОХ. 1985. Т. 55. N 11. С. 2472-2475.
175. Разумов А.И., Москва В.В. Исследование в ряду производных фосфиновых и фосфонистых кислот. XXXII. Взаимодействие ортомуравьиных эфиров с неполными эфирами фосфористой и фосфонистой кислот. // ЖОХ. 1965. Т.35. N 9. С.1595-1598.
176. а) Москва В.В., Майкова А.И., Разумов А.И. Исследование в ряду производных фосфиновых и фосфонистых кислот. LXIV. Взаимодействие неполных эфиров фосфористой и арилфосфонистых кислот с ортоуксусным эфиром // ЖОХ. 1969. Т. 39. №11. С. 2451-2453; б) Разумов А.И., Кривошеева И.А., Лиорбер Б.Т., Тарзиволова Т.А., Павлова В.А. Исследование в ряду производных фосфиновых и фосфинистых кислот. LXXXII. Кинетика водного гидролиза эфиров диаллилфосфиновой кислоты. // ЖОХ, 1972. Т.42. N2. С. 496-498.
177. Goldwite H., Rowsell D.G. Reaction of Methyl Chloromethylphosphinate with Nucleophiles. // JACS. 1966. V. 88. N 15. P. 3572-3577
178. Dingwall J.G., Ehrenfreund J., Hall R.G. "Diethoxymethyl phosphonites and phosphinates. Intermediates for the synthesis of α , β - and γ -aminoalkylphosphonous acids"// Tetrahedron. 1989. V.45. N12. P.3787-3808.
179. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Петросян В.С. "Алкокси- и диалкиламинометилирование тетрахлорметилидендифосфина и его производных" // ЖОХ. 1990. Т. 60. С. 1420-1421.
180. Tyka R., Hagele G., Boetzel "Synthese symmetrischer und assymmetrischer α, α' -Bis(aminoalkyl)phosphinsäuren des Typs $\text{NH}_2\text{CHR}'(\text{NH}_2\text{CHR}^2)\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ ($\text{R}=\text{Ph}, \text{R}^2=\text{Ph}, \text{Me}$)" // Phosph.&Sulfur. 1991. V. 62. N1-4. P.75-81.
181. Прищенко А.А., Новикова О.П., Ливанцов М.В., Григорьев Е.В. "Синтез некоторых фосфорсодержащих производных саркозина"// ЖОХ. 1995. Т. 65. № 10. С. 1747-1748.
182. Maliszkievicz D., Weiczorec P., Lejczak B., Kowalik E., Kafarski P. Herbicidal Activity of Phosphonic and Phosphinic Ananogs of Glutamin and Aspartic Acids // Pesticide science. 1992. V.34. N4, p.349-354
183. Bayer E., Guggel K.H., Haegele K., Hagenmaier H., Jessipow S., Koenig W.A., Zaehner H. 25.Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 98. Mitteilung. Phosphinothricin und Phophinothricil-Alanyl-Alanin. // Helv. Chem. Acta. 1972. V. 55. F.1. N25. S. 224-231.
184. Белахов В.В., Юделевиц В.И., Ионин Б.И., Шнейдер М.А. "Синтез и противовирусная активность (1-ариламиноалкил)-пропадиенил фосфиновых кислот" // ЛТИ - Л., 1990, стр.86-92 ; РЖХим. 1991. 14Ж408.

185. a) Dictionary of organophosphorus comp. / Ed. Edmundson R.S., London, New York: Chapman and Hall, 1988. б) Maier L. "Organic phosphorus compounds 91. Synthesis and properties of 1-amino-2-arylethylphosphonic and phosphinic acids as well as - phosphine oxides" // Phosph.Sulfur. 1990. V. 53. N 1-4. P. 43-47.
186. Тришин Ю.Г., Мингазова Б.Ф., Коновалова И.В. "Получение 1-метил-3-метокси-3-оксо-2,5-дифенил- Δ^4 -1,3-азафосфолина взаимодействием О-метил-(2-фенилэтинил)фосфонита с N-бензилиденметиламином" // ЖОХ. 1995. Т. 65. № 1. С.161-162.
187. Nachev I. "Synthesis, enzymo-substrate interaction and herbicidal activity of phosphoryl analogs of glycine" // Liebigs Ann.Chem. 1988. N 9. P. 861-867.
188. Солоденко В.А., Кухарь В.П. "Фосфоновый и фосфиновый аналоги гомопролина" // ЖОХ. 1989. Т. 59. № 12. С.2684-2689.
189. Maier L. Organic phosphorus compounds 101. Preparation and physical properties of bis(aminoalkyl)phosphinic acids" // Phosph.Sulfur., 1992. V.62, N1-4. P.23-32.
190. Белов Ю.П., Рахнович Г.Б., Даванков В.А., Годовиков Н.Н., Александров Г.Г., Стрючков Ю.Т. "Синтез и установление абсолютной конфигурации R- α -аминобензилфенилфосфиновой кислоты" // Изв. АН СССР, сер. хим. 1980. № 5. С. 1125-1131.
191. Wasielewski C., Antczak K., Rachon J. Aminophosphonic acids. Part XII. Reaction of phosphonous acid ethyl esters with alifatic aldazine // Pol.J.Chem., 1978. V.52. N6. P.1315-1316; РЖХим. 1978. 22Ж351.
192. Oleksyszyn J., Soroka M., Rachon J. Phosphoranalogue von aminosäuren und peptiden : phosphon- und phosphinanalogue von cycloleucin // Chimia. 1978. Bd.32. N7. S.253-255.
193. Хайруллин В.К., Пудовик М.А., Шагидуллин Р.Д., Мухамадеева Р.М., Шакиров И.Х., Пудовик А.Н. "О реакции N,N'-дбензилиденазина с диалкилфосфористой, гипофосфористой и тиогликолевой кислотами" // ЖОХ, 1994, т.64, №4, стр.613-615.
194. Elhaddadi M., Jacquier R., Petrus F., Petrus C. "A new and convenient synthesis of 1-benzyl-oxyaminoalkyl phosphonic and phosphinic acids from oximes" // Phosph.Sulfur., 1989, vol.45, N 3-4, p.161-164.
195. Broan C.J., Cole E., Jankowski K.J., Parker D., Pulukkody K., Boyce B.A., Beeley N.R.A., Millar K., Millican A.T. "Synthesis of new macrocyclic aminophosphinic acid complexing agents and their C- and N-functionalised analogues as a active esters suitable for antibody conjugation" // Synthesis. 1992. N 1-2. P. 63-68.
196. Maier L., Diel P.J. "Organic phosphorus compounds. 87: Some reactions of O-ethyl-2-chloroethylphosphonite" // Phosph.&Sulfur. 1989. V.45. N 3-4. P.165-167.

197. Капура А.А., Шермергорн И.М. "Аминометилирование фосфорноватистой кислоты первичными высшими алифатическими аминами и формальдегидом" // ЖОХ. 1989. Т. 59. N 5. С.1283-1290.
198. Галкин В.И., Зверева Э.Р., Собанов А.А., Галкина И.В., Черкасов Р.А "Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса в системе диалкилфосфит-бензальдегид-анилин" // ЖОХ. 1993. Т. 63. N 10. С. 2224-2227.
199. Разумова Н.А., Евтихов Ж.Л., Зубцова Л.И., Петров А.А. Взаимодействие моно- и дифторангидридов алкил- и диалкилфосфористых кислот с 1,3-диеновыми углеводородами. // ЖОХ. 1968. Т. 38. N 10. С.2343-2344.
200. Арбузов В.А., Шапшинская Л.А., Ерохина В.М., О взаимодействии 2,3-диметилбутадиена с этилен- и пропиленхлорфосфитами// Изв. АН СССР, сер.хим. 1962. N 11. С. 2074-2076.
201. Арбузов В.А., Шапшинская Л.А., Ерохина В.М., Взаимодействие кольчатых хлорфосфитов с диеновыми углеводородами // Изв. АН СССР, сер.хим. 1965. N 10. С. 1820-1826.
202. Разумова Н.А., Петров А.А. Присоединение хлорангидридов моно- и дитиоэтиленгликольфосфористых кислот к изопрену // ЖОХ. 1964. Т. 34. N 1. С. 356.
203. Ковалев Л.С., Разумова Н.А., Петров А.А. Фосфорсодержащие гетероциклы. XXIV. Конденсация метилового эфира моно- и дитиоэтиленгликольфосфористых кислот с некоторыми сопряженными системами. // ЖОХ. 1969. Т.39. №4. С.869-873/
204. Евтихов Ж.Л., Разумова Н.А., Петров А.А. Взаимодействие тиоэфиров гликольфосфористых кислот с 1,3-диеновыми углеводородами // ЖОХ, 1968, т. 38, № 10, С. 2341-2342.
205. Вознесенская А.Х., Разумова Н.А. "Фосфорсодержащие гетероциклы. XIII. Конденсация бромангидридов гликольфосфористых кислот с диеновыми углеводородами и α,β -непредельными кетонами" // ЖОХ. 1969. Т. 39. N2. С.387-392.
206. Хайруллин В.К., Дмитрива Г.В., Пудовик А.Н. Синтез хлорангидрида фенил- β -хлорформилвинилфосфиновой кислоты. // Изв.АН СССР, сер.хим. 1970. N 2. С. 468-471.
207. Карданов Н.А., Эрмансон Л.В., Беканов М.Х., Годовиков Н.Н., Кабачник М.И. "Взаимодействие фенилдихлорфосфина с хлорангидридом акриловой кислоты" // ЖОХ. 1992. Т. 62. N 1. С. 219-220.
208. Васянина М.А., Хайруллин В.К., Пудовик А.Н. Реакции этил- и арилалкоксихлорфосфинов с пропионовой кислотой. // Изв.АН СССР, сер.хим. 1970. N 2. С. 452-455.

209. Пудовик А.Н., Хайруллин В.К., Васянина М.А., Новикова Г.Ф. Реакции этил (или арил) алкоксихлорфосфинов с амидами акриловой и метакриловой кислоты. // Изв.АН СССР, сер.хим. 1969. N 10. С. 2334-2336.
210. Хайруллин В.К., Кондратьева Р.М., Пудовик А.Н. О реакции метилдихлорфосфина с амидами акриловой кислоты. // Изв.АН СССР, сер.хим. 1967. N 9. С. 2097-2099.
211. Хайруллин В.К., Пудовик А.Н. О реакции этилдихлорфосфина с амидом метакриловой кислоты. // ЖОХ. 1967. Т. 37. N 12. С. 2742-2747.
212. Хайруллин В.К., Собчук Т.И., Пудовик А.Н. О реакции фенол- и п-толилдихлорфосфина с амидом акриловой кислоты. // ЖОХ. 1968. Т. 38. N 3. С. 584-590.
213. Пудовик А.Н., Хайруллин В.К. О реакции п-толилдихлорфосфина с амидом метакриловой кислоты. // ЖОХ. 1969. Т. 39. N 8. С. 1724-1727.
214. Shoen W.R., Parsons W.H. "Synthesis and reactions of 3-substituted-2-phosphomethyl acrylates"// Tetrahedron Lett. 1988. V. 41. P. 5201-5204.
215. Тришин Ю.Г., Воробьев М.В., Наместников В.И. "Синтез 3-оксо-3-этокси-2-п-фторфенил-5-третбутил- Δ^4 -1,3-оксафосфолена" // ЖОХ. 1995. Т. 65. N 1. С.164.
216. Нифантьев Э.Е., Магдеева Р.К., Долидзе А.В., Ингореква К.В., Самхарадзе Л.О., Васянина Л.К., Беккер А.Р. Гидрофосфорилирование циклопентенов. // ЖОХ. 1991. Т. 61. N 1. С. 96-105.
217. Yan J., Yan Y., Yuan Y., Yao J., Synthesis of dioctylphosphinic acid. //Huaxue Shiji. 1986. V. 8. N 1. P.1-3.; СА 1986. V.105. N 19, 172597.
218. Нифантьев Э.Е., Масленникова В.И., Магдеева Р.К., Зык Н.В., Невский Н.Н., Беккер А.Р. Гидрофосфорилирование производных трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-3,7-диена. // ЖОХ. 1984. Т. 54. N 11, С. 2620-2630.
219. Масленникова В.И., Магдеева Р.К., Зык Н.В., Нифантьев Э.Е. О регулировании направления гидрофосфорилирования циклоолигоенов. // ЖОХ. 1982. Т. 52. N 11. С. 2644-2645.
220. Нифантьев Э.Е., Магдеева Р.К., Щепетьева Н.П. Кислый катализ в гидрофосфорилировании олефинов. // ЖОХ. 1980. Т. 50. N 8. С. 1744-1752.
221. Нифантьев Э.Е., Соловецкая Л.А., Масленникова В.И., Магдеева Р.К., Сергеев Н. М. Реакция ацетиленов с фосфорноватистой и фосфонистыми кислотами. // ЖОХ. 1986. Т. 56. N 4. С. 773-781.
222. Нифантьев Э.Е., Магдеева Р.К., Соловецкая Л.А., Сергеев Н. М. Реакция ацетиленов с кислыми гидрофосфорильными соединениями. // ЖОХ. 1984. Т. 54. N 3. С. 711-712.

223. Berteeverrando S., Neit F., Patios C., Savignac P.. Preparation of Alkyl-Amino(H-2(2))Methylphosphinic and Aryl-Amino(H-2(2))Methylphosphinic Acids. // J. Chem. Soc. Perkin Trans.1. 1995. N16. P. 2045-2048.
224. Biller S.A., Forster C., Gordon E.M., Harrity T., Scott W.A., Ciosek C.P. "Isoprenoid (Phosphinylmethyl)phosphonates as Inhibitors of Squalene Synthetase. // J. Med. Cytm. 1988. V. 31. N 10. P. 1869-1871.
225. Kelley J.L., McLean Ed.W., Crouch R.C., Averett D.R. Tuttle J.V. [(Guaninylalkyl)phosphinico]methyl]phosphonic Acids. Multisubstrate Analogue Inhibitors of Human Erythrocyte Purine Nucleoside Phosphorylase"// J. Med. Chem. V. 38. P. 1005-1014.
226. Nelson G.F. "Preparation of phosphinic acids"// Патент США 4810425. РЖХим. 1990. N5. H197П.
227. Renger B. "Substituent directive effects in the Fridel-Crafts synthesis of substituted phenoxaphosphinic acids"// Phosph.&Sulfur. 1988. V. 35. P. 215-217.
228. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Карев В.Н. "Дихлорфосфониты и хлорфосфинаты, содержащие фрагмент адамантана" // ЖОХ. 1990. Т.60. N8. С.1795-1799.
229. Фещенко Н.Г., Горбатенко Ж.К. Образование фосфорорганических соединений со связями фосфор-углерод в реакциях йодидов фосора с йодистыми алкилами. // ЖОХ. 1992. Т. 62. N 7. С. 1481-1488.
230. Кудрявцева Л.И. "Алкилирование йодидов фосфора. IV Реакции йодистых алкилов со смесями фосфора и йода" // ЖОХ. 1990. Т.60. N1. С.74-79.
231. Wozniak L., Chojnowski J. "Silyl Esters of Phosphorus - Common Intermediates in Synthesis"// Tetrahedron. 1989. V. 45. N 9. P. 2465-2524.
232. Chojnowski J., Cypriy M., Michalski J. "The mechanism of the reaction of organic phosphites with trialkylsilyl iodide. Iodoanhydrides of P(III) acids as intermediates"// J. Organomet. Chem. 1981. V.215. N3. P. 355-365.
233. Thottathil J.K., Przybyla C.A., Moniot J.L. "Mild Arbuzov reaction of phosphonous acids"// Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. N 42. P. 4734-4770.
234. Чаузов В.А., Студнев Ю.Н., Износкова М.Г., Фокин А.В. "О получении толил-N,N-дибутилкарбамоилметилфосфиновой кислоты"// ЖОХ. 1989. Т. 59. N 1. С. 225-226.
235. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Гончарова Ж.Ю., Ливанцова Л.И., Новикова О.П., Григорьев Е.В. Амино- и амидометилирование О,О,О-трис(триметилсилил)-2-карбоксиэтилфосфонита" //ЖОХ. 1996. Т. 66. N 11. С.1920-1921.

236. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Гончарова Ж.Ю., Новикова О.П., Ливанцова Л.И., Григорьев Е.В. "Синтез аминок(амидо)-метилфосфинатов, включающих фрагмент гидрокоричной кислоты"// ЖОХ, 1996, т.66, N 11, стр.1926-1927
237. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Луценко И.Ф. Синтез ацилфосфонитов. // ЖОХ. 1987. Т.57. N6. С.1403-1405.
238. Воронков М.Г., Мармур Л.З. Синтез силиловых эфиров трехвалентного фосфора. // ЖОХ. 1970. Т. 40. Вып. 9. С. 2135-2136.
239. а) Issleib K., Mogelin W., Balszuweit A. "Bis(trimethylsilyl)-hypophosphit und Alkoxy-carbonylphosphonigsaure-bis(trimethylsilyl)ester als Schlüsselsubstanzen für die Synthese von Organophosphorverbindungen" // Z. Anorg. All. Chem. 1985. V. 530. S. 16-28. б) Majewski P. "New Synthetic Route to Dialkylphosphinic Acids"// Phosphorus, Sulfur. 1989. V. 45. N 3-4. P. 151-154.
240. Рагулин В.В., Цветков Е.Н. Простой способ получения диалкилфосфиновых кислот. // Изв. АН СССР, сер. хим. 1988. N.11. С.2652.
241. Boyd E.A., Regan A.C. "Synthesis of Alkyl Phosphinic Acids from Silyl Phosphonites and Alkyl Halides"//Tetrahedron Lett. 1994. V.35. N.24. P.4223-4226.
242. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Боганова Н.В., Луценко И.Ф. "Диалкиламинометилирование триметилсилиловых эфиров кислот трехвалентного фосфора"// ЖОХ. 1989. Т. 59. № 10. С. 2383-2384.
243. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Писарницкий Д.А., Шаги-Мухаметова Н.М., Петросян В.С. Амино- и амидометилирование бис(триметилсилокси)фосфина"// ЖОХ. 1990. Т. 60. № 3. С. 699-701.
244. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Писарницкий Д.А., Петросян В.С. Синтез некоторых кремний- и фосфорзамещенных производных пролина. // ЖОХ. 1993. Т.63. №9. С. 2020-2025.
245. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Петросян В.С. Новые типы аминокетильных фосфорорганических соединений"// Материалы IX Международного симпозиума по химии фосфора. ЖОХ. 1994. Т.64. N8. С.1316-1330.
246. Majewski P. A new method for the preparation of bis(1-hydroxyalkyl)phosphinic acids"// Synthesis. 1987. N6. P.555-557.
247. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Ливанцова Л.И., Польщиков Д.Г., Григорьев Е.В. "Взаимодействие триметилсилиловых эфиров трехвалентного фосфора с окисью циклогексена"// ЖОХ, 1996. Т. 66. № 11. С. 1924-1925.

248. Baylis E.K., Bittiser H., Froestl W., Hall R.G., Maier L. Preparation of aminopropylphosphinic acids as GABA antagonists"// Eur. Pat. Appl. EP 319, 479 (Cl. CO7F9/30), 07 Jun 1989 CA 111: P233201.
249. Froestl W., Mickel S.J., Hall R.G., von Sprecher G., Strub D., Baumann P.A., Brigger F., Gentsch C., Jaekell J., Olpe H.R., Vassout A., Waldmeier P.C., Bittiger H. "Phosphinic Acid Analogues of GABA. 1. New Potent and Selective GABA_B Agonists"// J.Med.Chem. 1995. V. 38. N 17. P. 3297-3312.
250. Froestl W., Mickel S.J., von Sprecher G., Diel P.J., Hall R.G., Maier L., Strub D., Melillo V., Bernasconi R., Gentsch C., Hauser K., Jaekell J., Karlsson G., Klebs K., Maitre L., Marescaux C., Pozza M.F., Schmutz M., Steinmann M.W., van Riezen H., Vassout A., Mondadori C., Olpe H.R., Waldmeier P.C., Bittiger H. "Phosphinic Acid Analogues of GABA. 2.Selective, Orally Active GABA_B Antagonists."// J. Med. Chem. 1995. V. 38. N 17. P. 3313-3331.
251. Высоцкий В.И., Леваньков "Реакции семициклических 1,5-дикетонов с бис(триметилсилокси)фосфином" //ЖОХ. 1991. Т.61. № 6. С.1315-1320.
252. Высоцкий В.И., Вилиткевич А.Г. "Реакции 1,5-дикетонов. LIV. Взаимодействие 2-(2-бензоил-1-фенил-2-пропен-1-ил)циклогексанона с 0,0-бис(триметилсилил)фосфонитом"// ЖОХ. 1993. Т. 63. № 2. С. 358-362.
253. Бирюков С.В., Ростовская М.Ф., Высоцкий В.И. "Реакция 1,4-дикетонов с бис(триметилсилил)фосфонитом"// ЖОХ. 1995. Т. 65. № 4. С. 598-608.
254. Grobelny D. "A new synthetic rout to 1-(aminoalkyl)phosphonous acids"// Synthesis. 1987. N. 10. P. 942-943.
255. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Кустря Д.Н., Григорьев Е.В., Лузиков Ю.Н. "Взаимодействие 1,3,5-триэтилгексагидро-1,3,5-триазина с триметилсилиловыми эфирами кислот трехвалентного фосфора"// ЖОХ. 1994. Т.64. №9. С.1575-1576.
256. Borloo M., Jiao X.Y., Wojtowicz H., Rajan P., Verbruggen C., Augustyns K., Haermers A. A convinient One-Pot Preparation of Disubstituted Phosphinic Acids Derived from Simple Amino-Acids and Proline"// Synthesis. 1995. N 9. P.1074-1077.
257. Thottathil J.K., Ryono D.E., Przybyla C.A., Moniot J.L., Neubeck R. Preparation of phosphinic acids: Michael additions of phosphonous acids"//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. N 42. P.4741-4744.
258. Dingwall J.G., Ehrenfreund J., Hall R.G. Diethoxymethylphosphonites and phosphinates. Intermediates for the sinthesis of α,β - and γ -aminoalkylphosphonous acids"//Tetrahedron Lett. 1989. V. 45. N12. P. 3787-3808.

259. Прищенко А.А., Ливанцов М.В., Ливанцова Л.И., Кустря Д.Н., Григорьев Е.В. Синтез и некоторые свойства триметилсилилзамещенных аминометилфосфонитов" // ЖОХ. 1996. Т. 66. №11. С.1922-1923.
260. Li Yu.G., Liu Y.S., Liu B., Shi G.Z. Одностадийный синтез 1-гидрокси-3-фенилаллилфосфинатов"// Юцзи хуасюэ = Chin. J.Org.Chem. 1990. Т.13. №3. С. 247-251; РЖХим. 1992. 1Ж409.
261. Высоцкий В.И., Вилеткевич А.Г. Реакции 1,5-дикетонов. LVII. Реакция 2,4-диметил-1,5-дикетонов с бис(триметилсилил)фосфонитом"// ЖОХ. 1996. Т. 66. № 2. С. 233-237.
262. Гареев Р.Д., Назмутдинов Р.Я., Бурангулова Р.Н., Хаяров А.И. О взаимодействии бис(триметилсилил)гипофосфита с 1-нитро-1-алкенами"//ЖОХ. 1990. Т.60. №1. С. 226.
263. Li Y.G., Liu Y.S., Cao J.H., Zhou W., Miao F.M., Liu X.L. Synthesis and stereochemistry of α -aryl- β -nitroalkyl phosphinates"// 11 Conf. Phosphorus Chem. ,Tallinn, July 3-7, 1989, Abstr. Lect., Tallinn, РЖХим 1990, 4Ж 418.
264. Boyd E.A., Corless M., James K., Regan A.C. A versatile route to substituted phosphinic acids"// Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. N 20. P. 2933-2936.
265. Прищенко А.А., Лоренц К.Л., Ливанцов М.В., Минько С.В., Григорьев Е.В., Лузиков Ю.Н. Взаимодействие триметилсилиловых эфиров кислот тривалентного фосфора с акриловой кислотой и триметилсилилакрилатом"// ЖОХ. 1994. Т.64. N 8. С.1311-1312.
266. Прищенко А.А., Лоренц К.Л., Ливанцов М.В., Минько С.В., Григорьев Е.В., Лузиков Ю.Н. Присоединение N,N-замещенных О-триметилсилил-(аминометил)фосфонитов к триметилсилилакрилату"// ЖОХ. 1994. Т.64. №9. С.1579-1580.
267. Boyd E.A., Boyd M.E.K., Loh V.M. Facile Synthesis of Functionalized Phenylphosphinic Acids-Derivatives"// Tetrahedron Lett. 1996. V.37. N 10. P.1651-1654.
268. Boyd E.A., Regan A.C., James K. Synthesis of Gamma-Keto-Substituted Phosphinic Acids from bis(Trimethylsilyl)Phosphonite and Alpha, Beta-Unsaturated Ketones"// Tetrahedron Lett., 1992, vol.33., N 6, p.813-816.
269. Пудовик А.Н., Романов Г.В., Назмутдинов Р.Я. О взаимодействии бис(триметилсилил)гипофосфита с непредельными соединениями. // ЖОХ. 1977. Т.64. N 3. С. 555-559.
270. Пудовик А.Н., Романов Г.В., Назмутдинов Р.Я. Взаимодействие полных эфиров фосфорноватистой кислоты с соединениями, содержащими кратные связи. // ЖОХ. 1979. Т.64. N 9. С. 1942-1945.

271. Hoagland R.E. "Naturally Occuring Carbon-Phosphorus Compounds as Herbicides" in "Biologically Active Natural Products. Potential use in Agriculture" Am.Chem.Society, Wachington, DC, 1988.
272. Chambers J.R., Isbell A.F. A New Synthesis of Amino Phosphonic Acids. // J.Org.Chem. 1964. V. 29. N 4. P. 832-836.
273. Gross H., Gnauk Th. α -Aminosauern und Derivate. VIII. Eine einfache Synthese fur D,L-Phosphinothricin // J.Prakt.Chem., 1976, Bd.318, Heft 1, S.157-160.
274. Gruszecka E., Mastalerz P., Soroka M. New Synthesis of phosphinothricin and analogues. // Roczn.chem. 1975. V. 49. N 12. P. 2127-2128; РЖХим. 1976. 14Е106.
275. Gruszecka E., Soroka M., Mastalerz P. Phosphonic analogs of α -methylaspartic and α -methylglutamic acids // Pol.J.Chem. 1979. V. 53. N 11. P. 2327-2331; РЖХим. 1980. 16Е102.
276. Gruszecka E., Mastalerz P., Soroka M. Способ получения 2-амино-4-метилфосфинилмасляной кислоты// Пат.ПНР №105240; РЖХим. 1980. 23О22П.
277. Wasielewski C., Antczak K. Aminophosphonic acids; XVI. A new and facile synthesis of phosphinothricine and 2-amino-4-phosphonobutanoic acids. // Synthesis. 1981. N 7. P. 540-541.
278. Maier L., Rist G., Lea P.J. Synthesis and properties of phosphinothricin derivatives // Phosph.&Sulfur. 1983. V.18. N 1-3. P. 349-352.
279. Walker D.M., McDonald J.F., Franz L.E., Logusch E.W. Design and Synthesis of γ -Oxygenated Phosphinothricins as Inhibitor of Glutamine Synthetase. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1990. N 3. P. 659-666.
280. Soloshonok V.A., Belokon J.N., Kuzmina N.A., Maleev V.I., Svistunova N.Y., Solodenko V.A., Kukhar V.P Asymmetric-Synthesis of Phosphorus Analogs of Dicarboxylic Alpha-Amino-Acids"// J. Chem. Soc. Perkin Trans.1. 1992. N 12. P.1525-1529.
281. Montchamp J.L., Frost J.W. Synthesis and Evaluation of 3-Dehydroquinone Synthase Transition State Analogues. // J. Org. Chem. 1994. V. 59. N 25. P. 7596-7601.
282. Richard J.P. Acid-Base Catalysis of the Elimination and Isomerization Reactions of Triose Phosphates. // JACS. 1984. V.106. N 17. P. 4926-4936.
283. Periana R.A., Motiu-DeGrood R., Chiang Y., Hupe D.J. Does Substrate Rather Than Protein Provide the Catalyst for α -Proton Abstraction in Aldolase? // JACS. 1980. V. 102. N 11. P. 3923-3927.
284. Hewitt D.G., Teese M.W. Organophosphorus Chemistry. III. Synthesis of 3-etoxy-2-phenyl-1,3-azaphosphinane 3-oxide // Aust. J. Chem. 1984. V. 37. N 1. P. 205-210; РЖХим. 1985. 2Ж396.
285. Campbell M.M., Carruthers N.I., Mickel S.J., Winton P.M. The Synthesis of a New Phosphorus-Containing Bicyclic β -Lactam // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. N 3. P. 200.

286. Wissman S.A., Baxter S.G. Insertion of electrophilic phosphorus into cyclopropanes: a new synthesis of phosphetanes // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. N 11. P.1219-1222.
287. Polniaszek R.P., Foster A.L. Preparation, Alkylation Reactions, and Conformational Analysis of Esters of Phospholanic Acid. Preparation and Reactivity of (2S*,5S*)-1,2,5-Tribenzyl-1-oxophospholane // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. N 9. P. 3137-3146.
288. Doxsee K.M., Shen G.S., Knobler C.B. Uses of Metallocyclobutenes in Heterocyclic Synthesis. Synthesis and Structural Characterization of 1,2-Dihydrophosphetes // *JACS.* 1989. V.111. N25. P.9129-9130.
289. a) Seetz J.W.F.L., Hartog F.A., Bohm H.P., Blomberg C., Akkerman O.S., Bickelhaupt F. A direct synthesis of 1,3-bis(bromomagnesio)propane // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. N 14. P. 1497-1500. б) Bickelhaupt F. Di-Grignard-Verbindugen und Mettalcyclen // *Angew. Chem.* 1987. Bd. 99. N 10. S. 1020-1035.
290. а) Рагулин В.В., Курдюмова Н.Р., Цветков Е.Н. Синтез ациклических и циклических диалкилфосфиновых кислот на основе гипофосфита аммония. // *ЖОХ.* 1994. Т.64. Вып.3. С. 419-422; б) Montchamp J.-L., Tian F., Frost J.W. Double Arbuzov Reaction of in Situ Generated Bis(trimethylsiloxy)phosphine with Dielectrophiles: Methodology for the Synthesis of Cyclic Phosphinic Acids. // *J. Org. Chem.* 1995. V. 60. N 19. P. 6076–6081.
291. Черкасов Р.А., Галкин В.И. Реакция Кабачника – Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма. // *Успехи химии.* 1998. Т. 67. N. 10. С. 940.
292. Zefirov N. S.; Matveeva E. D. Catalytic Kabachnik-Fields reaction: new horizons for old reaction. // *ARKIVOC.* 2008. Part (i). P. 1.
293. Birum G.H. Urylenediphosphonates. A General Method for the Synthesis of α -Ureidophosphonates and Related Structures. // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. N. 2. P. 209.
294. Oleksyszyn J., Tyka R., Mastalerz P. Guanidinophosphonic Acids. // *Synthesis.* 1977. N. 6. P. 479.
295. Huber J.W., Middlebrooks M. Synthesis of Aminoalkanephosphonic Acids from Ureidoalkanephosphonates. // *Synthesis.* 1977. N. 12. P. 883.
296. Oleksyszyn J., Soroka M., Rachon J. Phosphoranaloge von Aminosauern und Peptiden: Phospon- und Phosphinanaloge von Cycloleucin. // *Chimia.* 1978. V. 32. N. 7. P. 253.
297. Kudzin Z.H., Stec W.J. Synthesis of 1-Aminoalkanephosphonates via Thioureidoalkanephosphonates. // *Synthesis.* 1978. N. 6. P. 469.
298. Oleksyszyn J., Tyka R., Mastalerz P. Direct Synthesis of 1-Aminoalkanephosphonic and 1-Aminoalkanephosphinic Acids from Phosphorus Trichloride or Dichlorophosphines. // *Synthesis.* 1978. N. 6. P. 479.

299. Oleksyszyn J., Subotkowska L., Mastalerz P. Diphenyl 1-Aminoalkanephosphonates. // Synthesis. 1979. N. 11. P. 985.
300. Oleksyszyn J. 1-N-Alkylaminoalkanephosphonic and 1-N-Alkylaminoalkyl-phenylphosphinic Acids // Synthesis. 1980. N. 9. P. 722.
301. Oleksyszyn J. Synthesis of N-Acylated 1-Aminoalkyldiphenylphosphine Oxides by Amidoalkylation of Diphenylphosphine. // Synthesis. 1981. N. 5. P. 444.
302. Oleksyszyn J., Gruszecka E., Kafarski P., Mastalerz P. New Phosphonic Analogs of Aspartic and Glutamic Acid by Aminoalkylation of Trivalent Phosphorus Chlorides with Ethyl Acetyloacetate or Ethyl Levulinate and Benzyl Carbamate. // Monatsh. Chem. 1982. V. 113. P. 59.
303. Oleksyszyn J. An Amidoalkylation of Trivalent Phosphorus Compounds with P(O)H Functions Including Acetic Acid Solutions of PCl_3 , R_2PCl , Diesters of Phosphorous Acid and Phosphorus-III-Acids // J. Prakt. Chem. 1987. B. 329. S. 19.
304. Yuan C., Wang G., Chen S. Studies on Organophosphorus Compounds; XLVI. A Facile and Direct Route to Dialkyl 1-(Benzyloxycarbonylamino)alkylphosphonates and Dialkyl or Diphenyl α -(Benzyloxycarbonylamino)benzylphosphonates // Synthesis. 1990. N. 6. P. 522.
305. Yuan C.; Chen S.; Wang G. Studies on Organophosphorus Compounds; XLVII. Acetyl Chloride – A Versatile Reagent for the Synthesis of 1-Aminoalkyl- and Amino(aryl)methylphosphonic Acid Derivatives // Synthesis. 1991. N. 6. P. 490.
306. Yuan C., Chen S. Studies on Organophosphorus Compounds; LXIII. A New and Facile Synthetic Route to Protected Phosphonodipeptides: A Backbone for the Formation of Oligophosphonopeptides // Synthesis. 1992. N. 12. P. 1124.
307. Chen S., Coward J.K. A General Method for the Synthesis of N-Protected α -Aminoalkylphosphinic Acids // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. N.25. P. 4335.
308. Chung S.-K.; Kang D.-H. // Tetrahedron Asymmetry. 1996. V. 7. N. 1. P. 21.
309. Chen S., Coward J.K. Investigation on New Strategies for the Facile Synthesis of Polyfunctionalized Phosphinates: Phosphinopeptide Analogues of Glutathionylspermidine // J. Org. Chem. 1998. V. 63. N. 3. P. 502.
310. Matziari M., Yiotakis A. Shortcut to Fmoc-Protected Phosphinic Pseudodipeptidic Blocks // Org. Lett. 2005. V. 7. N. 18. P. 4049.
311. Oleksyszyn J., Gruszecka E. Amidoalkylation of Phosphorous Acid // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. N. 36. P. 3537.
312. Soroka M. The Synthesis of 1-Aminoalkylphosphonic Acids. A Revised Mechanism of the Reaction of Phosphorus Trichloride, Amide and Aldehyde or Ketones in Acetic Acid (Oleksyszyn Reaction) // Liebigs Ann. Chem. 1990. N. 1. P. 331.

313. Gilbert E.E. An Improved Synthesis of Symmetrical N,N'-Alkylidene-bis-amides. // Synthesis. 1972. N. 1. P. 30.
314. Speckamp W.N., Hiemstra H. Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates // Tetrahedron. 1985. V. 41. N. 20. P. 4367.
315. Zaugg H.E. α -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances. // Synthesis. 1984. N. 1. P. 85.